

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 8 月 22 日 (22.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/064606 A1(51) 国際特許分類⁷: C07H 15/203, A61K 31/7034, A61P 43/00, 3/10, 3/06, 9/10, 9/12, 9/02, 7/10, 19/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01178

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 13 日 (13.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-037729 2001 年 2 月 14 日 (14.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県 松本市 岡田下岡田 89-6 Nagano (JP). 田谷 和也 (TATANI, Kazuya) [JP/JP]; 〒390-0805 長野県 松本市 清水 1-3-5 サンスーン 21-203 Nagano (JP). 藤倉 秀紀 (FUJIKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県 松本市 大字島内 4152-1 モダニティパレス 望月 101 Nagano (JP). 西村 俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原

4511 Nagano (JP). 藤岡 稔 (FUJIOKA, Minoru) [JP/JP]; 〒394-0044 長野県 岡谷市 湊 1-6-25 Nagano (JP). 中林 毅司 (NAKABAYASHI, Takeshi) [JP/JP]; 〒390-0312 長野県 松本市 岡田松岡敷ノ内 347-5 レザン松岡 B 棟 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県 塩尻市 広丘郷原 1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

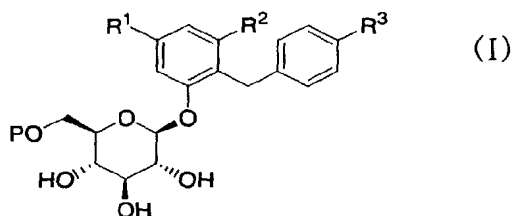
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体及びその医薬用途



(I)

alkoxy, optionally substituted lower alkylthio etc.

(57) Abstract: Glucopyranosyloxybenzylbenzene derivatives represented by the following general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof which are useful as preventives or remedies for diseases caused by hyperglycemia such as diabetes, complications of diabetes and obesity because of having an improved oral absorbability and exerting an excellent human SGLT2 activity inhibitory effect (*in vivo*): (I) wherein P represents hydrogen or a group constituting a prodrug; R¹ represents hydrogen, optionally substituted amino, carbamoyl, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, etc.; R² represents hydrogen or lower alkyl; and R³ represents optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower

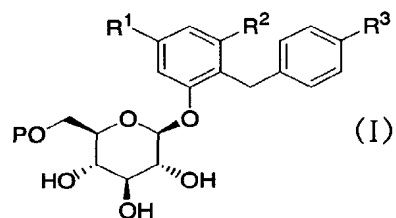
/続葉有/

WO 02/064606 A1



(57) 要約:

本発明は、経口吸収性が改善され、生体内で優れたヒト SGLT 2 活性阻害作用を発揮する、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



(P は水素原子又はプロドラッグを構成する基、 R^1 は水素原子、置換可アミノ基、カルバモイル基、置換可低級アルキル基、置換可低級アルコキシ基等、 R^2 は水素原子又は低級アルキル基、 R^3 は置換可低級アルキル基、置換可低級アルコキシ基、置換可低級アルキルチオ基等) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体及びその薬理学的に許容される塩、及びその医薬用途を提供するものである。

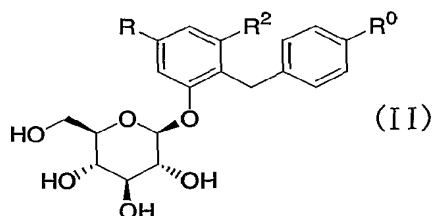
明細書

グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体及びその医薬用途

5 技術分野

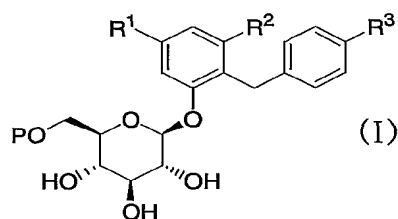
本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびその医薬用途に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の予防又は治療剤として有用な、ヒト SGLT 2 活性阻害作用を有する、一般式



〔式中の R は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $\text{HO}-\text{A}^1-$ （式中の A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^0 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級

アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $\text{HO}-\text{A}^2-$ （式中の A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基であり、
 5 但し、 R^0 が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R と R^2 は同時に水素原子ではない〕で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を活性本体とする、一般式



- 10 〔式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 R^1 は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $\text{P}^1-\text{O}-\text{A}^1-$ （式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^3 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級
- 15
- 20

アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボ
キシ低級アルコキシ基または一般式 P^2-O-A^2- (式中の P^2 は水素原子または
プロドラッグを構成する基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレン
オキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表され
5 る基であり、但し、 P 、 P^1 および P^2 のうち少なくとも一つにプロドラッグを
構成する基を有しており、かつ R^3 が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級
アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコ
キシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^1 と R^2 は同時に水
素原子ではない] で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体
10 またはその薬理学的に許容される塩、及びその医薬用途に関するものである。

背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。そ
れ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコント
15 ロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、抗糖尿
病薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン感受性増強
薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシ
ス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの
副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。
20 そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による抗糖尿病薬の開
発が囑望されている。

近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進さ
せて血糖値を低下させる、新しいタイプの抗糖尿病薬の研究開発が推進されて
いる (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-151
25 5 (1987))。また、腎臓の近位尿細管の S1 領域に SGLT2 (ナトリウ
ム依存性グルコース輸送体 2) が存在し、この SGLT2 が糸球体ろ過された
糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. I
nvest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994))。それ故、ヒ

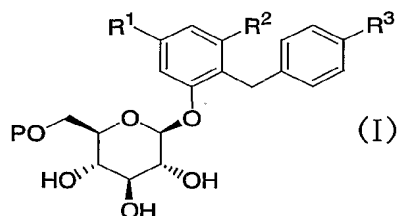
ト S G L T 2 を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒト S G L T 2 活性阻害作用を有し、新しい作用機序による抗糖尿病薬の早期開発が待望される。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

発明の開示

10 本発明者らは、ヒト S G L T 2 活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式 (I) で表される化合物が、下記の如く生体内において活性本体である前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて優れたヒト S G L T 2 阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

15 本発明は、生体内においてヒト S G L T 2 活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびその薬理学的に許容される塩並びにその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



20

〔式中の P は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、R¹ は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカ

ルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P^1-O-A^1- (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である) で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^3 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P^2-O-A^2- (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基であり、但し、 P 、 P^1 および P^2 のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、かつ R^3 が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^1 と R^2 は同時に水素原子ではない」で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

また、本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、ヒト SGLT2 活性阻害薬および高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

更には、本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシ
 5 シベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリ
 10 コゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 -ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 -類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴ
 15 ニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因
 20 子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレス
 25 テロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役

胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロール

アシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

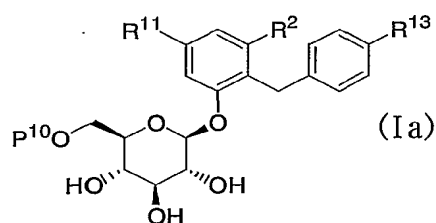
本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化

- α -リンクトーアシドーゲプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用に関するものである。

- 本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式(I I)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換される化合物をいう。プロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基の保護基を挙げることができる。

前記一般式(I)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体としては、例えば、一般式

10



(Ia)

〔式中の P¹⁰ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、R¹¹ は水素原子、アミノ基、

- 5 モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P¹¹—O—A¹—（式
- 10 中の P¹¹ は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、A¹ は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、R² は水素原子または低級アルキル基であり、R¹³ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アル
- 15 ルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ
- 20 基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P¹²—O—A²—（式中の P¹² は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、A²

は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基であり、但し、 P^{10} 、 P^{11} および P^{12} のうち少なくとも一つに低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ R^{13} が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^{11} と R^{12} は同時に水素原子ではない] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を挙げることができる。

- 10 本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルキルチオ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキルチオ基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等の炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアル

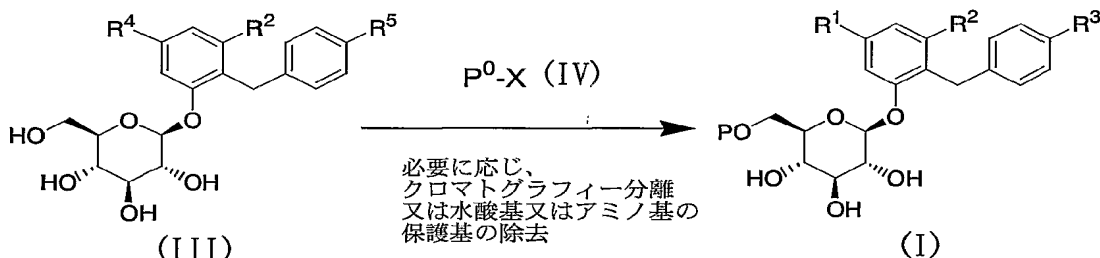
キレン基をいい、低級アルキレンオキシ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキレンオキシ基をいい、低級アルキレンチオ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキレンチオ基をいい、低級アルケニレン基とは、1-プロペニレン基等の炭素数 3～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。低級アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいい、アルアルキルオキシ基とは、ベンジルオキシ基等のフェニル基、ナフチル基等のアリール基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、アルアルキルオキシ低級アルキル基とは、上記アルアルキルオキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、シアノ低級アルキル基とは、シアノ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルバモイル低級アルキル基とは、カルバモイル基で置換された上記低級アルキル基をいい、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基とは、上記低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。カルボキシ低級アルキル基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、カルボキシ低級アルコキシ基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。低級アシル基とは、アセチ

ル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいい、低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-（エトキシカルボニル）プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいう。

本発明において、プロドラッグを構成する基としては、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基が好ましい。本発明の化合物としては、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ピバロイルオキシメチルフェニル β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ブチリル-β-D-グルコピラノシド、5-アセトキシメチル-2-（4-エチルベンジル）フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-（エトキシカルボニルオキシメチル）フェニル β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ヘキサノイル-β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソブチルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソプロピルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ベンジル〕フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド、2-〔4-（2-アセトキシエチル）ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド等の、2-（4-エチルベンジル）-5-ヒドロキシメチルフェニル β-D-グルコピラノシド又は2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ベンジル〕フェニル β-D-

グルコピラノシドのプロドラッグが好ましい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (I I I)
I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基に、
以下の方法又はそれに準じた方法に従いプロドラッグにおいて使用可能な水酸
5 基の保護基を導入することにより製造することができる。



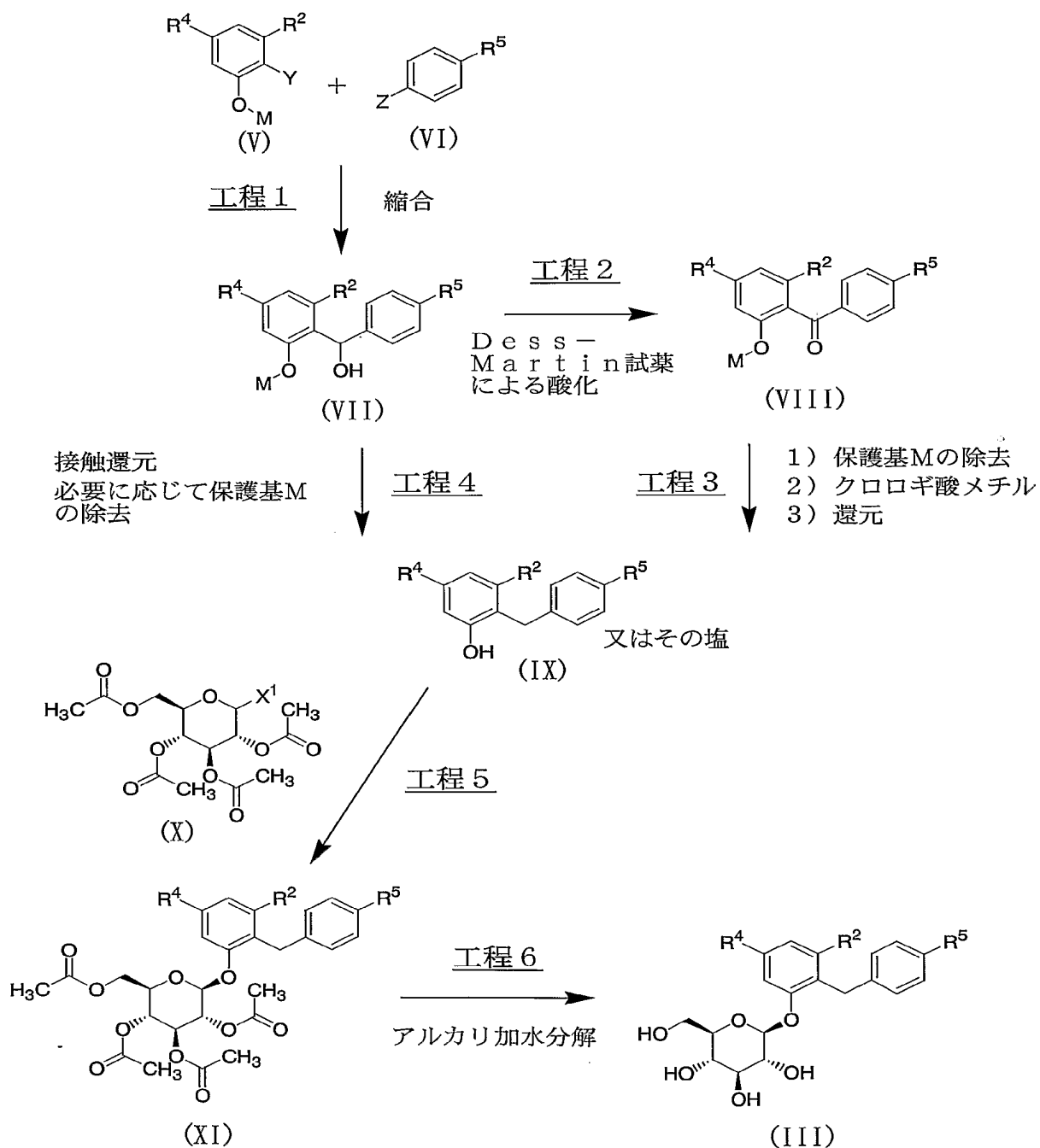
〔式中の P^0 はプロドラッグを構成する基であり、 R^4 は水素原子、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $\text{P}^{31}\text{-O-A}^1\text{-}$ （式中の P^{31} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 R^5 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル

基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{32}-O-A^2-$ (式中の P^{32} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基であり、 X は臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、 P 、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ]

前記一般式 (I I I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基を前記一般式 (I V) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン等の塩基の存在下にプロドラッグ化した後、必要に応じ、クロマトグラフィー等を用いて所望の化合物を分離するか、或いは既存の水酸基および／またはアミノ基の保護基を常法に従い除去することにより前記一般式 (I) で表されるプロドラッグを製造することができる。プロドラッグ化の反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、*tert*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -40°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 2 日間である。

前記製造方法において出発物質として用いられる前記一般式 (I I I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

16



(式中のMは水酸基の保護基であり、 X^1 はトリクロロアセトイミドイルオキシ基、アセトキシ基、臭素原子、フッ素原子等の脱離基であり、YおよびZはどちらか一方がMgBr、MgCl、MgIまたはリチウム原子であり、他方が

ホルミル基であり、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

- 前記一般式 (V) で表されるベンズアルデヒド誘導体と前記一般式 (V I) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬、若しくは前記一般式 (V) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬と前記一般式 (V I) で表されるベンズアルデヒド誘導体を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式 (V I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

工程 2

- 前記一般式 (V I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、D e s s - M a r t i n 試薬を用いて酸化することにより前記一般式 (V I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

工程 3

- 前記一般式 (V I I I) で表される化合物の保護基 M を常法に従い除去した後、不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式 (I X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間

～1日間である。還元反応において用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。また、前記一般式（IX）の化合物は、
5 常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

工程4

前記一般式（VII）で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元した後、必要に応じて保護基Mを常法に従い除去することにより前記一般式（IX）で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。また、前
10 記一般式（IX）の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

尚、前記工程1～4において、前記一般式（V）、（VI）、（VII）、（VIII）及び（IX）で表される化合物の中、 R^4 が保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または一般式 $P^{31}-O-A^{11}-$ （式中の P^{31} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^{11} は低級アルキレン基である）であり、及び／又は R^5 がシアノ基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、保護基を
20 有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノ（低級アルキル）アミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または一般式 $P^{32}-O-A^{12}-$ （式中の P^{32} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^{12} は低級アルキレン基または低級

アルケニレン基である)である化合物は、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する相当する化合物を常法に従い適宜変換して製造した後、次工程(工程1～6)に供することもできる。

工程5

- 5 前記一般式(I X)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- β -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルフルオリド等の前記一般式(X)で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(X I)で表される配糖体を製造することができる。
- 10 用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分
- 20 間～1日間である。

- 尚、前記一般式(X I)で表される化合物の中、 R^4 が保護基を有するモノ(低級アルキル)アミノ基である化合物は、上記工程5により得られる相当する R^4 が保護基を有するアミノ基である化合物と低級アルキルハライド、メシル酸エステル、トシル酸エステル等の適当な低級アルキル基導入試薬とを、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒等の溶媒中で反応させることにより製造することもできる。
- 25

工程6

前記一般式 (X I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させてアセチル基を除去することにより前記一般式 (I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質

5 としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間～6 時間である。尚、置換基 R^4 又は \diagup 及び R^5 において水酸基やアミノ基の保護基を有する場合、当該保護基の種類に応じ、上記処理方法を常法に従い

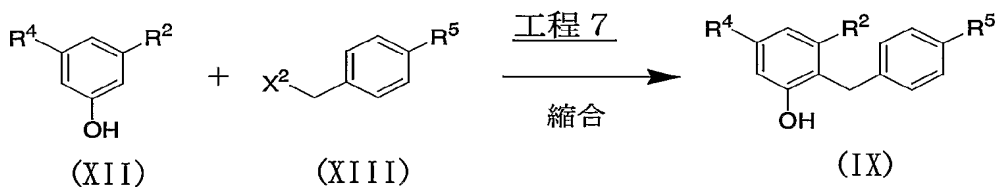
10 適宜変更して実施することもでき、または上記工程の反応終了後に別途保護基の除去を常法に従い実施することにより所望の前記一般式 (I I I) で表される化合物に誘導することもできる。

前記製造方法において、水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等の一般的な有機合成反応において用いられる水酸基の保護基

15 をいい、アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、アセチル基等の一般的な有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。

また、前記製造方法において用いられる前記一般式 (I X) で表される化合物は、以下の方法に従い製造することもできる。

20

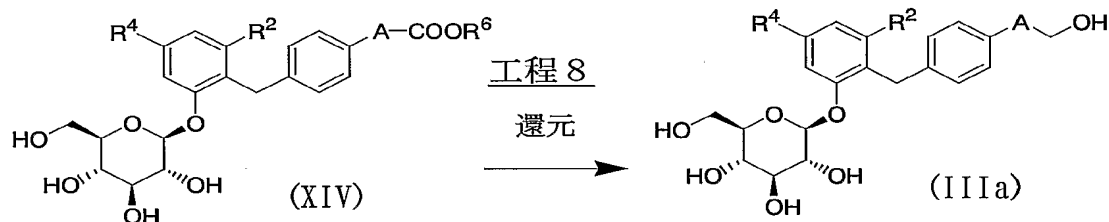


(式中の X^2 は塩素原子等の脱離基であり、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ)

工程 7

前記一般式 (X I I) で表されるフェノール誘導体を、前記一般式 (X I I I) で表されるベンジル誘導体を用いて、無溶媒中、水酸化リチウム等の塩基性物質の存在下にベンジル化することにより前記一般式 (I X) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 50 ~ 200℃であり、反応時間
5 間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

前記一般式 (I I I) で表される化合物の中、下記一般式 (I I I a) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (X I V) で表されるカルボン酸誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。



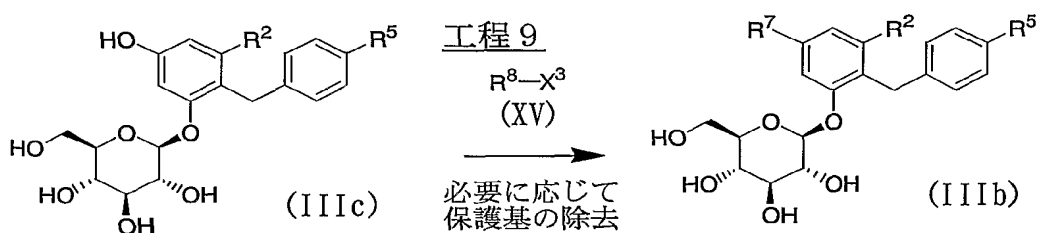
10

(式中の A は炭素数 1 ~ 5 の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基、または炭素数 2 ~ 5 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基であり、 R^6 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^2 および R^4 は前記と同じ意味をもつ)

工程 8

15 前記一般式 (X I V) で表されるカルボン酸誘導体を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (I I I a) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 0℃ ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。
20

また、前記一般式 (I I I) で表される化合物の中、下記一般式 (I I I b) で表される化合物は、例えば、下記一般式 (I I I c) で表されるフェノール誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の R^7 は低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{31}-O-A^{21}-$ (式中の P^{31} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^{21} は低級アルキレンオキシ基である) であり、 R^8 は低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基または一般式 $P^{31}-O-A^{31}-$ (式中の P^{31} は水素原子または水酸基の保護基であり、 A^{31} は低級アルキレン基である) であり、 X^3 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ、トシルオキシ基等の脱離基であり、 R^2 および R^5 は前記と同じ意味をもつ)

工程 9

前記一般式 (IIIc) で表されるフェノール誘導体を、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性物質の存在下、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の溶媒中で前記一般式 (XV) で表されるアルキル化剤を用いて *O*-アルキル化した後、所望に応じ常法に従い保護基を除去することにより前記一般式 (IIIb) で表される化合物を製造することができる。反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベン

ゼン誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、オレイン酸、乳酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、2-アミノエタノール、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン等の有機アミンとの塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

- 10 本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス（*Z*）体の化合物またはトランス（*E*）体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

- 15 本発明の前記一般式（I）で表される化合物のうち、グルコピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、*R*配置の化合物と*S*配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 20 前記一般式（I）で表される本発明のプロドラッグは、生体内で活性本体である前記一般式（I I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換され、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮することができる。また、前記一般式（I）で表される本発明のプロドラッグは、経口吸収性が改善されており、当該プロドラッグまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与製剤としても高い有用性を有する。
- 25 それ故、本発明のプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、

痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬として極めて有用である。

また、本発明の化合物は、SGLT2活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、

- 5 ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピ
10 ルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycat
15 ion end products)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リ
ンクトーアシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- α -lin
ked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子
20 -I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-
1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチ
25 ルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランス

ファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、

5 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

- 10 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個
- 15 の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

- 本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT2活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避
- 20 又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

- 25 インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、

GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また食物に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

インスリン製剤としては、ヒトインスリン、ヒトインスリン類縁体、動物由来のインスリンが挙げられる。インスリン製剤は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-

4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体として、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、高インスリン血症、糖代謝異常の処置に好ましく、糖尿病、糖代謝異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処理に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化

産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

5 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

10 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- κ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様
15 成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

20 ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロシバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crlvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22
25

089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、
5 高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、
10 クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特には高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白質リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-
20 58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、
25 BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特には肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また

脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、

- 5 NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、
U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-
113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、E
AB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8
10 -434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-6447
7、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、C
L-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、44
7C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エ
フルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：
15 コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステ
ロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシ
ルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血
中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症
の処置に更に好ましい。

- 20 甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボ
チロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻
害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害
薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-1
03004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬
25 としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、
SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-
101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等
が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニ

コモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT_{2C}-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H₃-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティ

ングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、糖代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系に

における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナ
5 ラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸
イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル一水和物、シラザプリル、フ
ォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシ
ウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプ
10 リル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (m o e x i p r i l)、
レンチアプリル、等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に
は糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-10
0240、ファシドトリル (f a s i d o t r i l)、サムパトリラート、GW
-660511X、ミキサンプリル (m i x a n p r i l)、SA-7060、
15 E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペ
プチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、
カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、
メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、
20 EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、
タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EM
D-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容
体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35
25 066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニスト
としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、B
Q-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シ
タクセンタンナトリウム (s i t a x s e n t a n)、BMS-193884、

ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬として

は、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン
5 トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビスプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1
10 035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、
15 ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ
20 トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、SGLT2活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、
25 ト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒ

- ドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、
- 5 グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択
- 10 される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン
- 15 製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、
- 20 D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、
- 25

- γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リントーアシドジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、
- 5 カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるの
- 10 が好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。
- また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダー
- 15 ゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、
- 20 グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からな
- 25 る群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤

などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合
5 または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。
また、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一
10 般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT2 活性阻害薬以外の薬
15 剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT2 活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明する
20 が、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

4-（3-ベンジルオキシプロピル）ブロモベンゼン

水素化ナトリウム（60%、0.97g）、3-（4-ブロモフェニル）-1-
25 -プロパノール（1.0g）及びベンジルブロミド（0.69mL）のベンゼン（24mL）懸濁液を、加熱還流下7時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（50mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。有機層を水（40mL）、飽和食塩水（40mL）にて洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）にて精製し、4-（3-ベンジルオキシプロピル）ブロモベンゼン（1.4 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.85-2.00 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.45 (7H, m)

参考例 2

10 4-（4-エチルベンジル）-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

アルゴン雰囲気下1-ブロモ-4-エチルベンゼン（0.41 mL）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液に、 -78°C にて1.45 mol/Lの *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液（2.3 mL）を加えた。 -78°C にて10分間攪拌後、反応混合物に4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（0.18 g）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液を加えた。氷冷下45分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、ジフェニルメタノール体（0.27 g）を得た。

20 得られたジフェニルメタノール体（0.27 g）をメタノール（5 mL）に溶解し、濃塩酸（0.08 mL）および10%パラジウムカーボン粉末（54 mg）を加えた。水素雰囲気下室温にて18時間攪拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、4-（4-エチルベン

25 ジル）-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（0.20 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.01 (1H, s), 7.05-7.25 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=1.6$,

7.8Hz)

参考例 3

3-ヒドロキシ-4-(4-プロポキシベンジル)安息香酸メチル

- 5 アルゴン雰囲気下 1-アリルオキシ-4-ブロモベンゼン (3.1 g) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に、 -78°C にて 1.45 mol/L の *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液 (11 mL) を加えた。 -78°C にて 5 分間攪拌後、反応混合物に 4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.89 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加えた。氷冷下 30
- 10 分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、ジフェニルメタノール体 (0.99 g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (0.99 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウムカーボン粉末 (0.30 g) を加えた。水素雰囲気下室温にて 24 時間攪拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、3-ヒドロキシ-4-(4-プロポキシベンジル)安息香酸メチル (0.50 g) を得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 3.80-3.95 (5H, m), 3.97 (2H, s), 4.99 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=1.5$, 7.8Hz)

25 参考例 4

3-ヒドロキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]安息香酸メチル

アルゴン雰囲気下 2-(4-ブロモフェニル)エチルアルコール (1.7 g)

のテトラヒドロフラン（100 mL）溶液に、 -78°C にて1.45 mol/Lの *tert*-ブチルリチウム *n*-ペンタン溶液（12.6 mL）を加えた。 -78°C にて10分間攪拌後、反応混合物に4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（0.50 g）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液を加えた。

- 5 氷冷下30分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/3）で精製し、ジフェニルメタノール体（0.28 g）を得た。得られたジフェニルメタノール体（0.28
- 10 g）をメタノール（5 mL）に溶解し、10%パラジウムカーボン粉末（0.14 g）を加えた。水素雰囲気下室温にて14時間攪拌した後、触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、3-ヒドロキシ-4-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ベンジル〕安息香酸メチル（0.26 g）を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
 1.37 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.75-3.95 (5H, m), 4.01 (2H, s), 5.10 (1H, s), 7.05-7.25 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$)

20 参考例 5

2-〔4-（3-ベンゾイルオキシプロピル）ベンジル〕フェノール

- 4-（3-ベンジルオキシプロピル）ブロモベンゼン（3.2 g）、金属マグネシウム（0.25 g）、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン（10.5 mL）よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2-
- 25 （メトキシメトキシ）ベンズアルデヒド（1.1 g）のテトラヒドロフラン（24 mL）溶液を加え 65°C で25分間攪拌した。室温に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）及び水（20 mL）を加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。抽出液を水（20 mL）及び飽和食塩水（20 mL）で洗

浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、ジフェニルメタノール体（2.5 g）を得た。得られたジフェニルメタノール体（2.5 g）をエタノール（42 mL）に溶解し、触媒量の10%
 5 パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下、室温で7.5時間攪拌した。

触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／2）にて精製し、フェニルプロパノール体（1.6 g）を得た。得られたフェニルプロパノール体（1.6 g）を塩化メチレン（29 mL）に溶解し、4-（ジメチルアミノ）ピリジン
 10 （0.069 g）、トリエチルアミン（1.0 mL）及びベンゾイルクロリド（0.79 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（100 mL）及び水（30 mL）を加え有機層を分取した。抽出液を飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）にて精製し、エステル体（2.2 g）を得た。得られたエステル体（2.2 g）、p-トルエンスルホン酸一水和物（0.21 g）及びメタノール（28 mL）の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、2-〔4-（3-ベンゾイルオキシプロピル）ベンジル〕フェノール（1.8 g）を得た。
 15 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.00-2.15 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$),
 4.74 (1H, brs), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m),
 7.35-7.50 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

25

参考例 6

2-〔4-（2-ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕フェノール

4-（3-ベンジルオキシプロピル）ブロモベンゼンの代わりに4-（2-

ベンジルオキシエチル) ブロモベンゼンを用いて、参考例 5 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

3.04 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.98 (2H, s), 4.51 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.66 (1H, s),
5 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.25 (6H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

参考例 7

5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール

10 水素化リチウムアルミニウム (9.5 mg) のジエチルエーテル (10 mL) 懸濁液に、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.27 g) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液を氷冷下加えた。45 分間加熱還流した後、氷冷下水 (0.1 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL)、水 (0.3 mL) の順に反応混合物に加えた。室温にて 5 分間攪拌後、混
15 合物を 0.5 mL の塩酸中に入れ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、還元体 (0.22 g) を得た。得られた還元体 (0.22 g) をテトラ
20 ヒドロフラン (2 mL) に溶解し、酢酸ビニル (2 mL) およびビス(ジブチル塩化すず)オキシド (24 mg) を加え、30℃にて 19 時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール (0.21 g) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm :

25 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.95 (2H, s), 4.74 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.80-6.90 (1H, m), 7.05-7.20 (5H, m)

参考例 8

5-アセトキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェノール

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに3-ヒドロキシ-4-(4-プロポキシベンジル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.91 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.70-6.90 (4H, m), 7.00-7.20 (3H, m)

10

参考例 9

2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]-5-アセトキシメチルフェノール

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに3-ヒドロキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]安息香酸メチルを用いて、参考例 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96 (2H, s), 4.25 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.82 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=1.5, 7.7\text{Hz}$), 7.05-7.20 (5H, m)

20

参考例 10

5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

25 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェノール (0.59 g) と 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- α -D-グルコピラノース (1.1 g) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.31 mL) を加え、0℃

で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製し、5-アセトキシメチル-2-（4-エチルベンジル）フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド（1.0 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.80-3.95 (3H, m), 4.20 (1H, dd, $J=2.4, 12.3\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=5.3, 12.3\text{Hz}$), 5.00-5.10 (2H, m), 5.13 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.15-5.40 (3H, m), 6.95-7.15 (7H, m)

10

参考例 1 1

5-アセトキシメチル-2-（4-プロポキシベンジル）フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

5-アセトキシメチル-2-（4-エチルベンジル）フェノールの代わりに5-アセトキシメチル-2-（4-プロポキシベンジル）フェノールを用いて、参考例 1 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.80-3.95 (5H, m), 4.20 (1H, dd, $J=2.4, 12.3\text{Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J=5.3, 12.3\text{Hz}$), 5.00-5.10 (2H, m), 5.12 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.15-5.40 (3H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m)

20

参考例 1 2

2-〔4-（2-アセトキシエチル）ベンジル〕-5-アセトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

25

5-アセトキシメチル-2-（4-エチルベンジル）フェノールの代わりに2-〔4-（2-アセトキシエチル）ベンジル〕-5-アセトキシメチルフェノールを用いて、参考例 1 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.85-3.95 (3H, m), 4.15-4.35 (4H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 5.13 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.15-5.40 (3H, m), 6.95-7.15 (7H, m)

参考例 1 3

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド

- 10 5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (1.0 g) のメタノール (12 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.3 mL) を加え、室温にて40分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=7/1) で精製し、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド (0.68 g) を得た。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

- 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.85-6.95 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.10-7.20 (3H, m)

参考例 1 4

- 25 5-ヒドロキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド

5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドの代わりに5-アセトキシメチル-2-(4-プロポキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テ

トラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシドを用いて、参考例 13 と同様の
方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (1H,
5 m), 3.80-3.95 (4H, m), 4.00 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 4.93 (1H, d,
 $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$),
7.05-7.20 (3H, m)

参考例 15

10 2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕-5-ヒドロキシメチルフェ
ニル β -D-グルコピラノシド

5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4,
6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシドの代わりに2-〔4-
(2-アセトキシエチル)ベンジル〕-5-アセトキシメチルフェニル 2,
15 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラノシドを用いて、参
考例 13 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

2.76 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.85-4.00 (2H,
m), 4.05 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 4.92 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.85-
20 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10-7.20 (3H,
m)

参考例 16

2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕フェニル β -D-グルコピ
25 ラノシド

2-〔4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル〕フェノール (0.4
9 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- β -D-グルコピラ
ノース (1.7 g) のトルエン (5.2 mL) 及び塩化メチレン (2.2 mL)

溶液に、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体（0.56 mL）を加え、25℃で8時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（70 mL）と飽和重曹水（25 mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール（5 mL）及びテトラヒドロフラン（2.5 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.14 mL）を加え、25℃で12.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（75 mL）と水（20 mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（7.5 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.085 mL）を加え、25℃で5時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝4／1）にて精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、2－〔4－（2－ヒドロキシエチル）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド（0.47 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

2.76 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.35–3.55 (4H, m), 3.65–3.75 (3H, m), 3.88 (1H, dd, $J=1.8, 11.8\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.85–6.95 (1H, m), 7.00–7.20 (7H, m)

参考例 17

2－〔4－（3－ヒドロキシプロピル）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド

25 2－〔4－（2－ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕フェノールの代わりに2－〔4－（3－ベンゾイルオキシプロピル）ベンジル〕フェノールを用いて、参考例 16 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.70–1.85 (2H, m), 2.55–2.65 (2H, m), 3.30–3.60 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.2, 11.9Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 11.9Hz), 3.95 (1H, d, J=15.1Hz), 4.06 (1H, d, J=15.1Hz), 4.90 (1H, d, J=7.3Hz), 6.85–6.95 (1H, m), 7.00–7.20 (7H, m)

5 参考例 18

4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル

2-ベンジルオキシブロモベンゼン (5.3 g)、金属マグネシウム (0.49 g) 及びテトラヒドロフラン (160 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬をテレフタルアルデヒド酸メチル (3.3 g)

- 10 のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル (2.6 g) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.02 (1H, d, J=6.3Hz), 3.91 (3H, s), 5.00 (1H, d, J=11.6Hz), 5.04 (1H, d, J=11.6Hz), 6.07 (1H, d, J=6.3Hz), 6.90–7.05 (2H, m), 7.15–7.35 (7H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.90–8.00 (2H, m)

20

参考例 19

4-(2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル

4-[(2-ベンジルオキシフェニル) ヒドロキシメチル] 安息香酸メチル (2.6 g) のエタノール (15 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 (0.50 g) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (1.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25

3.89 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.80 (1H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m)

参考例 20

5 4- (2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル

4- (2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチル (1.5 g) 及び炭酸カリウム (0.94 g) のジメチルホルムアミド (200 mL) 懸濁液に、ベンジ
ルブロミド (0.81 mL) を加え、50℃で5時間攪拌した。不溶物をろ去
し、ろ液に水及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
10 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/
1) で精製し、4- (2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (2.1
g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

15 3.89 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.10-7.40 (9H,
m), 7.85-7.95 (2H, m)

参考例 21

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール

20 水素化リチウムアルミニウム (0.47 g) のテトラヒドロフラン (5 mL)
懸濁液に、0℃で4- (2-ベンジルオキシベンジル) 安息香酸メチル (2.
1 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌し
た後、酢酸エチル (10 mL) を加えて更に30分攪拌した。反応混合物に水
及び希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無
25 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4- (2-ベンジルオキ
シベンジル) ベンジルアルコール (1.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

4.02 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.40 (11H,

m)

参考例 2 2

4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド

- 5 4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンジルアルコール (1. 0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (10 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド (0. 97 g) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 10 4.08 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.40 (9H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 9.96 (1H, s)

参考例 2 3

(E)-3- [4- (2-ヒドロキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル

- 15 トリエチルホスホノアセテート (0. 89 mL) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に *tert*-ブトキシカリウム (0. 50 g) を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物に4- (2-ベンジルオキシベンジル) ベンズアルデヒド (1. 0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、(E)-3- [4- (2-ベンジルオキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0. 86 g) を得た。得られた (E)-3- [4- (2-ベンジルオキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチル (0. 86 g) にトリフルオロ酢酸 (9. 5 mL)、水 (0. 5 mL) 及びジメチルスルフィド (1. 0 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、(E)-3- [4- (2-ヒドロキシベンジル) フェ
- 20
- 25

ニル] アクリル酸エチル (0.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.96 (1H, s),
6.38 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20
5 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$)

参考例 24

(*E*)-2-[4-(2-エトキシカルボニルビニル)ベンジル]フェニル β -D-グルコピラノシド

- 10 (*E*)-3-[4-(2-ヒドロキシベンジル)フェニル]アクリル酸エチル (0.34 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- β -D-グルコピラノース (1.4 g) の塩化メチレン (3 mL) 及びトルエン (9 mL) 懸濁液に、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.45 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、(*E*)-2-[4-(2-エトキシカルボニルビニル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.47 g) を得た。得られた (*E*)-2-[4-(2-エトキシカルボニルビニル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.46 g) のメタノール (5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.010 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、(*E*)-2-[4-(2-エトキシカルボニルビニル)ベンジル]フェニル β -D-グルコピラノシド (0.31 g) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=5.3, 12.0\text{Hz}$),
3.88 (1H, dd, $J=1.9, 12.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd,
 $J=14.9\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.45 (1H, d,

J=16.1Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m),
7.45-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=16.1Hz)

参考例 2 5

5 2-(4-メトキシカルボニルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ
-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

4-(2-ヒドロキシベンジル)安息香酸メチル(0.053g)及び1,
2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-β-D-グルコピラノース(0.2
6g)の塩化メチレン(1mL)及びトルエン(3mL)懸濁液に、三フッ化
10 ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.083mL)を加え、室温で一晩攪拌し
た。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、2-(4-メトキシ
カルボニルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β
-D-グルコピラノシド(0.067g)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.87 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-4.05 (6H, m),
4.16 (1H, dd, J=2.7, 12.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.8, 12.4Hz), 5.10-5.20 (2H,
m), 5.25-5.35 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.90-7.95 (2H,
m)

20

参考例 2 6

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

4-アリルオキシブロモベンゼン(1.7g)、金属マグネシウム(0.19
g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン(3mL)よりグリニャール試薬
25 を調製した。得られたグリニャール試薬に2-(メトキシメチルオキシ)ベン
ズアルデヒド(0.88g)のテトラヒドロフラン(19mL)溶液を加え、
室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、
酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、4-アリルオキシ-2'-（メトキシメチルオキシ）ジフェニルメタノール（1.2 g）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.78 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.31 (3H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 5.12 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.20-5.30 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.95-6.10 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 7.20-7.35 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$)

10

参考例 27

4-アリルオキシ-2'-（メトキシメチルオキシ）ベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-（メトキシメチルオキシ）ジフェニルメタノール（1.2 g）の塩化メチレン（20 mL）溶液に、0℃でDess-Martin試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキソール-3（1H）-オン）（2.1 g）を加え、1時間攪拌した後、室温に昇温して更に一晩攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4-アリルオキシ-2'-（メトキシメチルオキシ）ベンゾフェノン（1.1 g）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.33 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.25-5.35 (1H, m), 5.35-5.50 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=1.5, 7.7\text{Hz}$), 7.35-7.50 (1H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

25

参考例 28

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン(1.1 g)のエタノール(15 mL)溶液に濃塩酸(0.96 mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=15/1)で精製し、4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン(0.87 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 4.60-4.70 (2H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.07 (1H, dd, $J=1.0$, 8.4Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=1.6$, 8.0Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 11.96 (1H, s)

15 参考例 29

2-(4-アリルオキシベンジル)フェノール

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン(0.87 g)のテトラヒドロフラン(14 mL)溶液に、0℃でトリエチルアミン(0.53 mL)及びクロロギ酸メチル(0.29 mL)を加え、室温に昇温した後、1.5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン(18 mL)及び水(9 mL)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.52 g)を加え、室温に昇温した後、2.5時間攪拌した。反応混合物に0.5 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=8/1)で精製し、2-(4-アリルオキシベンジル)フェノール(0.72 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.93 (2H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 4.73 (1H, brs), 5.20-5.30 (1H, m),
5.35-5.45 (1H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 6.80-6.95
(3H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

5 参考例 30

2-(4-アリルオキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-
アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-(4-アリルオキシベンジル)フェノール (0.20 g) 及び 2, 3,
4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-
10 D-グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (8.5 mL) 溶液に三
フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.12 g) を加え、室温で2時間攪
拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を
減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘ
15 キサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、2-(4-アリルオキシベンジル)
フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシ
ド (0.44 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m),
20 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.5, 12.3Hz), 4.45-4.55 (2H,
m), 5.11 (1H, d, J=7.5Hz), 5.10-5.45 (5H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.75-
6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

参考例 31

25 4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェ
ニルメタノール

4-アリルオキシブロモベンゼンの代わりに4-(2-ベンジルオキシエチ
ル)ブロモベンゼンを用いて、参考例26と同様の方法で標記化合物を合成し

た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.80 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.95-7.05
5 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.40 (9H, m)

参考例 3 2

4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾ
フェノン

10 4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール
の代わりに4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)
ジフェニルメタノールを用いて、参考例 2 7 と同様の方法で標記化合物を
合成した。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

15 2.98 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.51 (2H, s),
5.05 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.40 (8H, m),
7.40-7.50 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

参考例 3 3

20 4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-ヒドロキシベンゾフェノン

4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンの代わ
りに4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-(メトキシメチルオキシ)ベ
ンゾフェノンを用いて、参考例 2 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

25 3.02 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.55 (2H, s), 6.85-6.90 (1H,
m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.25-7.40 (7H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (3H,
m), 12.02 (1H, s)

参考例 3 4

2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェノール

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに4-(2-ベンジルオキシエチル)-2'-ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、参考例

5 29と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.90 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.97 (2H, s), 4.52 (2H, s),
4.62 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m),
7.20-7.40 (5H, m)

10

参考例 3 5

4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルクロリド

4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルアルコール (0.67 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液にチオニルクロリド (0.48 mL) を加え、

15 1時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルクロリド (0.68 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

20 4.01 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85-7.40 (13H, m)

参考例 3 6

〔4-(2-ベンジルオキシベンジル)フェニル〕アセトニトリル

4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンジルクロリド (0.66 g) の *N*,
25 *N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にシアン化カリウム (0.40 g) を加え、60℃にて18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製し、〔4－（2－ベンジルオキシベンジル）フェニル〕アセトニトリル（0.54 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5 3.70 (2H, s), 4.01 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.85–7.40 (13H, m)

参考例 3 7

〔4－（2－ヒドロキシベンジル）フェニル〕アセトニトリル

10 〔4－（2－ベンジルオキシベンジル）フェニル〕アセトニトリル（0.41 g）にトリフルオロ酢酸（17 mL）、水（1 mL）及びジメチルスルフィド（2 mL）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、〔4－（2－ヒドロキシベンジル）フェニル〕アセトニトリル（0.26 g）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.71 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.77 (1H, dd, $J=1.1, 7.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, dt, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$), 7.05–7.20 (2H, m), 7.20–7.30 (4H, m)

参考例 3 8

20 4－（2－ベンジルオキシベンジル）安息香酸

4－（2－ベンジルオキシベンジル）安息香酸メチル（1.0 g）のメタノール（20 mL）溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（7.5 mL）を加え、60℃で5時間攪拌した。残渣に希塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、4－（2－ベンジルオキシベンジル）安息香酸（0.72 g）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

4.01 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85–6.95 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.15–7.40

(9H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 12.77 (1H, brs)

参考例 39

4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンズアミド

- 5 4-(2-ベンジルオキシベンジル)安息香酸(0.70 g)の塩化メチレン(10 mL)懸濁液にチオニルクロリド(0.48 mL)を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に28%アンモニア水溶液(50 mL)を加え、室温にて30分攪拌した。不溶物をろ取し、水及びヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンズアミド(0.62 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

3.98 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.15-7.40 (10H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, brs)

15 参考例 40

4-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド

- 4-(2-ベンジルオキシベンジル)ベンズアミド(0.50 g)のエタノール(10 mL)溶液に10%パラジウムカーボン粉末(0.10 g)を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4-(2-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド(0.31 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

3.90 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 9.40 (1H, s)

25 参考例 41

2-ベンジルオキシ-4'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ジフェニルメタノール

4-アリルオキシブロモベンゼンの代わりに2-ベンジルオキシブロモベン

ゼン、2-（メトキシメチルオキシ）ベンズアルデヒドの代わりに4-（N，N-ジメチルアミノ）ベンズアルデヒドを用いて、参考例26と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2.77 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.93 (6H, s), 5.04 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (9H, m)

参考例42

2-〔4-（N，N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェノール

- 10 2-ベンジルオキシ-4'-（N，N-ジメチルアミノ）ジフェニルメタノール（0.85 g）のエタノール（25 mL）溶液に10%パラジウムカーボン粉末（0.34 g）を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製し、2-〔4-
- 15 -（N，N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェノール（0.35 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.91 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

20 参考例43

2-〔4-（N，N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

- 2-（4-アリルオキシベンジル）フェノールの代わりに2-〔4-（N，N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェノールを用いて、参考例30と同様の方法で標記化合物を合成した。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.92 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.80-3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd, $J=2.3, 12.2\text{Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J=5.7,$

12.2Hz), 5.09 (1H, d, J=7.7Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 6.90-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

参考例 4 4

- 5 4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール
4-アリルオキシブロモベンゼンの代わりに2-(メトキシメチルオキシ)ブロモベンゼン、2-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒドの代わりに4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 2 6 と同様の方法で標記化合物を合成した。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:
2.78 (1H, d, J=5.4Hz), 3.29 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.10-5.20 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=5.4Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.45 (9H, m)

参考例 4 5

- 15 4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノン
4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノールを用いて参考例 2 7 と同様の方法で標記化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:
20 3.31 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.50 (7H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

参考例 4 6

- 4-ベンジルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノン
- 25 4-アリルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-(メトキシメチルオキシ)ベンゾフェノンを用いて、参考例 2 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

5.16 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.30-7.55 (6H, m), 7.63 (1H, dd, J=1.9, 8.2Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 11.95 (1H, s)

参考例 4 7

5 2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェノール

4-アリルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンの代わりに4-ベンジルオキシ-2'-ヒドロキシベンゾフェノンを用いて、参考例 2 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 3.94 (2H, s), 4.70 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 4 8

15 2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

2-(4-アリルオキシベンジル)フェノールの代わりに2-[(4-ベンジルオキシ)ベンジル]フェノールを用いて、参考例 3 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

20 1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-3.90 (3H, m), 4.17 (1H, dd, J=2.4, 12.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.7, 12.3Hz), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, d, J=7.2Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

25 参考例 4 9

(E)-2-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロパー-1-エン-1-イル)ベンジル]フェニル β -D-グルコピラノシド

水素化リチウムアルミニウム (0.036 g) のテトラヒドロフラン (5 m

- L) 懸濁液に 0℃で、(E)-2-[4-(2-エトキシカルボニルベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド (0.035 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (10 mL) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物に水及び希塩酸を加え、
 5 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、(E)-2-[4-(3-ヒドロキシー-1-プロパー-1-エン-1-イル) ベンジル] フェニル β-D-グルコピラノシド (0.028 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 10 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=1.8, 12.0Hz), 3.96 (1H, d, J=14.9Hz), 4.09 (1H, d, J=14.9Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.91 (1H, d, J=7.5Hz), 6.30 (1H, dt, J=5.9, 16.0Hz), 6.50-6.60 (1H, m), 6.85-7.25 (6H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

15 参考例 50

2-(4-メトキシカルボニルベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

- 2-(4-メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.066 g) のメタノール
 20 (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.006 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、2-(4-メトキシカルボニルベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド (0.040 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 25 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, 5.4, 11.9Hz), 3.85-3.95 (4H, m), 4.05 (1H, d, J=14.8Hz), 4.19 (1H, d, J=14.8Hz), 4.91 (1H, d, J=7.2Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)

参考例 5 1

2- (4-アリルオキシベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド

2- (4-アリルオキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-
5-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.44 g) のメタノール (2.5 mL) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.030 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、2- (4-
10-アリルオキシベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド (0.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=4.9, 11.9\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=2.0, 11.9\text{Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.45-4.55 (2H,
15 m), 4.91 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.15-5.25 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.95-6.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

参考例 5 2

20 2- [4- (2-ベンジルオキシエチル) ベンジル] フェニル β -D-グルコピラノシド

2- [4- (2-ベンジルオキシエチル) ベンジル] フェノール (3.2 g) 及び1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- β -D-グルコピラノース (1.2 g) のトルエン (34 mL) 及び塩化メチレン (17 mL) 溶液に、三
25 フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (3.8 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (50

mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.39 mL) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、2-[4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル]フェニル β -D-グルコピラノシド (3.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.84 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.35-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.88 (1H, dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.48 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.20 (7H, m), 7.20-7.35 (5H, m)

参考例 53

2-(4-カルボキシベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド

2-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.050 g) のメタノール (1 mL) 溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を (ベンゼンスルホニルプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール) で精製し、2-(4-カルボキシベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド (0.038 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.1, 12.1\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=2.0, 12.1\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.85-5.00 (1H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)

参考例 5 4

2- (4-シアノメチルベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド

- 4- (2-ヒドロキシベンジル) 安息香酸メチルの代わりに4- (2-ヒドロキシベンジル) フェニルアセトニトリルを用いて、参考例 2 5 と同様の方法
5 で2- (4-シアノメチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドを合成した。ついで2- (4-メトキシカルボニルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドの代わりに2- (4-シアノメチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドを用いて、参考例 5 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。
10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 3.35-3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.3, 12.1\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 3.88 (1H, dd, $J=2.1, 12.1\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m),
15 7.20-7.30 (4H, m)

参考例 5 5

2- (4-カルバモイルベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド

- 4- (2-ヒドロキシベンジル) ベンズアミド (0.063 g) 及び1, 2,
20 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- β -D-グルコピラノース (0.33 g) のトルエン (3 mL) 懸濁液に三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2- (4-カルバモイルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドを得た。得られた2- (4-カルバモイルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドのメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.005 g) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧
25

下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／エタノール＝5／1）で精製し、2-（4-カルバモイルベンジル）フェニル β-D-グルコピラノシド（0.068 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

5 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=5.5, 11.9\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=2.1, 11.9\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

10 参考例 56

2-〔4-（N, N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド

2-〔4-（N, N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド（0.10 g）のメタノール（2 mL）及びテトラヒドロフラン（1 mL）溶液にナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.007 mL）を加え、室温で70分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝8／1）で精製し、2-〔4-（N, N-ジメチルアミノ）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド（0.069 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.85 (6H, s), 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.2, 12.0\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=1.9, 12.0\text{Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m)

参考例 57

2-〔4-（ベンジルオキシ）ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド

ド

2- (4-アリルオキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-

5 グルコピラノシドを用いて、参考例51と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.0, 12.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 3.92 (1H, d, J=14.8Hz), 4.03 (1H, d, J=14.8Hz), 4.91 (1H, d, J=7.3Hz), 5.03 (2H, s), 6.80-6.95 (3H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20

10 (4H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例58

4- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル] ブロモベンゼン

2- (4-ブロモフェニル) エタノール (1.0 g) 及びジイソプロピルエ
 15 チルアミン (1.3 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、クロロメチルメ
 チルエーテル (0.75 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物
 に水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/
 酢酸エチル=15/1~10/1) で精製し、4- [2- (メトキシメチルオ
 20 キシ) エチル] ブロモベンゼン (1.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.85 (2H, t, J=6.8Hz), 3.28 (3H, s), 3.74 (2H, t, J=6.8Hz), 4.60 (2H, s),
 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

25 参考例59

2-ヒドロキシー-4-メトキシ-4'- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル]
 ジフェニルメタノール

4- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル] ブロモベンゼン (0.61 g)

のテトラヒドロフラン（12 mL）溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C にて *tert*-ブチルリチウム（1.5 mol/L ペンタン溶液、1.8 mL）を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド（0.15 g）のテトラヒドロフラン（6 mL）溶液を加え、混合物
 5 を 0°C に昇温して 25 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサ
 キサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-
 -〔2-（メトキシメチルオキシ）エチル〕ジフェニルメタノール（0.31
 10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.77 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.70-3.80 (5H, m), 4.61 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 6.48
 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20-7.35 (4H, m), 8.04 (1H, s)

参考例 60

5-メトキシ-2-〔4-〔2-（メトキシメチルオキシ）エチル〕ベンジル〕フェノール

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-〔2-（メトキシメチルオキシ）エチル〕ジフェニルメタノール（0.31 g）のエタノール（10 mL）溶液に
 20 10%パラジウムカーボン粉末（0.061 g）を加えて水素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサ
 キサン／酢酸エチル＝5／2）で精製し、5-メトキシ-2-〔4-〔2-（メトキシメチルオキシ）エチル〕ベンジル〕フェノール（0.19 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.74 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.45 (1H,

dd, J=2.5, 8.5Hz), 7.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.10-7.20 (4H, m)

参考例 6 1

5 5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕
フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシ
ド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジ
ル〕フェノール (0.19 g) 及び 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-
1-O-トリクロロアセトイミドイル-α-D-グルコピラノース (0.40
10 g) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に 0℃ で三フッ化ホウ素-ジエチルエー
テル錯体 (0.088 mL) を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、5-メトキシ
15 -2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル 2,
3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.33 g)
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.1Hz),
20 3.30 (3H, s), 3.72 (2H, t, J=7.1Hz), 3.77 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m),
3.80-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=2.4, 12.2Hz), 4.25 (1H, dd, J=5.9,
12.2Hz), 4.60 (2H, s), 5.07 (1H, d, J=7.7Hz), 5.10-5.20 (1H, m), 5.25-
5.35 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 6.94 (1H,
d, J=8.7Hz), 7.00-7.20 (4H, m)

25

参考例 6 2

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)安息香酸メチル

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.28 g)

のN, N-ジメチルホルムアミド (14 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.98 g) 及びベンジルブロミド (0.62 mL) を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸メチル (1.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 1.22 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.02 (2H, s),
10 5.11 (2H, s), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.40 (5H, m), 7.55-7.65 (2H, m)

参考例 6 3

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸

- 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸メチル (1.6 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) とエタノール (5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、2 mol/L 塩酸水溶液にて酸性とし、氷冷下30分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水洗後乾燥して3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸 (1.4 g) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.14 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.55 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.96 (2H, s), 5.18 (2H, s),
7.05-7.15 (4H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 12.84 (1H, s)

25 参考例 6 4

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェノール

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) 安息香酸 (1.4 g) 及びトリエチルアミン (1.3 mL) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液に

ジフェニルホスホリルアジド (1.3 g) の 1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物にベンジルアルコール (1.6 mL) を加え、同温度でさらに7時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、N-[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) フェニル] カルバミン酸ベンジル (1.4 g) を得た。得られた N-[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル) フェニル] カルバミン酸ベンジル (1.4 g) のメタノール (15 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0.28 g) を加え、水素雰囲気下、11時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェノール (0.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.56 (2H, brs), 3.85 (2H, s), 4.57 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.25 (1H, dd, $J=2.4, 8.1\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)

参考例 65

N-[4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル] カルバミン酸ベンジル

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル) フェノール (0.25 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、N-ベンジルオキシカルボニルオキシスクシンイミド (0.41 g) を加え、室温にて22時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、N-[4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル] カルバミン酸ベンジル (0.40 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 5.00 (1H, brs),

5.19 (2H, s), 6.59 (1H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=2.3, 8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05-7.20 (5H, m), 7.30-7.45 (5H, m)

参考例 6 6

5 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル
2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジ
ル}フェノールの代わりにN-[4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキ
シフェニル]カルバミン酸ベンジルを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記

10 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H,
s), 2.59 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.70-3.95 (3H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 5.00-
5.40 (6H, m), 6.63 (1H, brs), 6.74 (1H, dd, $J=1.9, 8.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d,
15 $J=8.2\text{Hz}$), 6.95-7.10 (4H, m), 7.20-7.60 (6H, m)

参考例 6 7

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ
-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

20 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニ
ル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.
35 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン
粉末 (0.07 g) を加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。不溶物を
ろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
25 フィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/3~塩化メチレン/酢酸エチ
ル=1/1) で精製し、5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2,
3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.19 g)
を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.84 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, brs), 3.70-3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd, $J=2.5, 12.2\text{Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J=5.3, 12.2\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
5 5.10-5.35 (3H, m), 6.34 (1H, dd, $J=2.1, 8.0\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.95-7.15 (4H, m)

参考例 6 8

2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルベンズアルデヒド

10 2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルベンズアルデヒド (0.75 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にクロロメチルメチルエーテル (0.57 mL) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣
15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルベンズアルデヒド (0.57 g) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m),
20 6.85-6.90 (1H, m), 10.61 (1H, s)

参考例 6 9

4'-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルジフェニルメタノール

25 4-(3-ベンジルオキシプロピル)ブロモベンゼン (1.3 g)、金属マグネシウム (0.11 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (4.4 mL) よりグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2-(メトキシメチルオキシ)-4,6-ジメチルベンズアルデヒド (0.57 g) の

テトラヒドロフラン（10 mL）溶液を加え20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル

5 = 4 / 1）で精製し、4' - （3 - ベンジルオキシプロピル） - 2 - （メトキシメチルオキシ） - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタノール（1.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.80-1.95 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.91 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.70-6.75 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

15 参考例 70

4' - （3 - ヒドロキシプロピル） - 2 - （メトキシメチルオキシ） - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタン

4' - （3 - ベンジルオキシプロピル） - 2 - （メトキシメチルオキシ） - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタノール（1.1 g）のエタノール（27 mL）溶液に10%パラジウムカーボン粉末（0.46 g）を加えて水素雰囲気下室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去し、4' - （3 - ヒドロキシプロピル） - 2 - （メトキシメチルオキシ） - 4, 6 - ジメチルジフェニルメタン（0.85 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

25 1.80-1.90 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 4.00 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m)

参考例 7 1

4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン

- 4' - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,
5 6-ジメチルジフェニルメタン (0.85 g)、トリエチルアミン (0.49 mL) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.033 g) の塩化メチレン (14 mL) 溶液に、ベンゾイルクロリド (0.38 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製し、4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 2.00-2.10 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 3.36 (3H, s),
15 4.00 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

参考例 7 2

- 20 2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェノール

- 4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン (1.1 g) のメタノール (13 mL) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.096 g) を加え、60℃で
25 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]-3,5-ジメチルフェノール (0.89 g) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.00-2.10 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 4.53 (1H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.00-8.10 (2H, m)

5

参考例 7 3

4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノール

- 10 4 - (3-ベンジルオキシプロピル) ブロモベンゼンの代わりに 4 - (2-ベンジルオキシエチル) ブロモベンゼンを用いて、参考例 6 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 6.70-6.75 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.10-7.35 (9H, m)

15

参考例 7 4

20 4' - (2-ヒドロキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ベンジルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノールの代わりに 4' - (2-ベンジルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタノールを用いて、参考例 7 0 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.31 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 4.01 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.65-6.70 (1H,

m), 6.75-6.85 (1H, m), 7.05-7.10 (4H, m)

参考例 7 5

4' - (2-ベンゾイルオキシエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,
5 6-ジメチルジフェニルメタン

4' - (3-ヒドロキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4,
6-ジメチルジフェニルメタンの代わりに4' - (2-ヒドロキエチル) - 2
- (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメタンを用いて、
参考例 7 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 4.01 (2H,
s), 4.47 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75-6.85 (1H,
m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H,
m), 7.95-8.05 (2H, m)

15

参考例 7 6

2 - [4 - (2-ベンゾイルオキシエチル) ベンジル] - 3, 5-ジメチルフ
エノール

4' - (3-ベンゾイルオキシプロピル) - 2 - (メトキシメチルオキシ)
20 - 4, 6-ジメチルジフェニルメタンの代わりに4' - (2-ベンゾイルオキ
シエチル) - 2 - (メトキシメチルオキシ) - 4, 6-ジメチルジフェニルメ
タンを用いて、参考例 7 2 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.99 (2H, s), 4.49 (2H,
25 t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, brs), 6.45-6.55 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 7.05-7.20
(4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

参考例 7 7

2- (4-エチルベンジル) -5-メチルアミノフェニル 2, 3, 4, 6-
テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

- 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2- (4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0. 42 g) 及びヨウ化メチル (0. 067 mL) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%, 0. 034 g) を加えた。反応混合物を室温に昇温し、さらに5時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0. 13 mL) 及び水素化ナトリウム (60%, 0. 020 g) を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、5- (N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル) アミノ-2- (4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0. 30 g) を得た。
- 15 得られた5- (N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル) アミノ-2- (4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0. 30 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン粉末 (0. 060 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣を
- 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、2- (4-エチルベンジル) -5-メチルアミノフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0. 15 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 25 1.19 (3H, t, J=7.7Hz), 1.84 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.7Hz), 2.81 (3H, s), 3.65 (1H, brs), 3.70-3.95 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.3Hz), 4.26 (1H, dd, J=5.0, 12.3Hz), 5.07 (1H, d, J=7.7Hz), 5.10-5.20 (1H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 6.28 (1H, dd, J=2.3,

8.2Hz), 6.36 (1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.10 (4H, m)

参考例 7 8

4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベンズアミド

- 5 4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.20 g) 及び 28% アンモニア水溶液 (6 mL) のエタノール (3 mL) 混合物に、アンモニウムクロリド (0.079 g) を加え、封管中 100℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に塩化メチレンとメタノールの 10 : 1 の混合溶媒を加え、不溶物をろ取、乾燥して、4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベンズアミド (0.065 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

- 1.14 (3H, t, J=7.6Hz), 2.54 (2H, q, J=7.6Hz), 3.85 (2H, s), 7.00-7.15 (6H, m), 7.21 (1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.29 (1H, d, J=1.7Hz), 7.72 (1H, brs), 9.56 (1H, s)

参考例 7 9

- 5-カルバモイル-2- (4-エチルベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2- {4- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル] ベンジル} フェノールの代わりに 4- (4-エチルベンジル) -3-ヒドロキシベンズアミドを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ ppm :

- 25 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.35 (3H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.30-5.45 (2H, m), 6.95-7.20 (5H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m)

参考例 80

2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド

- 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (0.83 g) 及び炭酸セシウム (1.7 g) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に、クロロメチルメチルエーテル (0.55 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ベンズアルデヒド (0.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.48 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.74 (1H, s), 11.37 (1H, s)

15 参考例 81

4'-エチル-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール

- 1-ブロモ-4-エチルベンゼン (0.46 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、 -78°C 、アルゴン雰囲気下 *tert*-ブチルリチウム (1.45 mol/L ペンタン溶液、1.9 mL) を加え30分間攪拌した。反応混合物に2-ヒドロキシ-4-メトキシメチルオキシベンズアルデヒド (0.18 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を加えた。混合物を 0°C に昇温し、さらに15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、4'-エチル-2-ヒドロキシ-4-(メトキシメチルオキシ)ジフェニルメタノール (0.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.23 (3H, t, J=7.5Hz), 2.64 (2H, q, J=7.5Hz), 2.80 (1H, d, J=3.1Hz), 3.45 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=3.1Hz), 6.47 (1H, dd, J=2.5, 8.5Hz), 6.61 (1H, d, J=2.5Hz), 6.72 (1H, d, 8.5Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 8.07 (1H, s)

5

参考例 8 2

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ) フェノール

4' - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチルオキシ) ジフェニル
メタノール (0.14 g) のエタノール (5 mL) 溶液に 10% パラジウムカ
10 - ボン粉末 (0.058 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。
不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、2 -
(4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ) フェノール (0.1
2 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 3.47 (3H, s), 3.90 (2H, s),
4.73 (1H, s), 5.13 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=2.2Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.2,
8.1Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.10-7.15 (4H, m)

20 参考例 8 3

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチルオキシ) フェニル 2,
3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシド

5 - メトキシ - 2 - {4 - [2 - (メトキシメチルオキシ) エチル] ベンジ
ル} フェノールの代わりに 2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (メトキシメチ
25 ルオキシ) フェノールを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成
した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 1.85 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H,

s), 2.59 (2H, q, J=7.6Hz), 3.46 (3H, s), 3.79 (1H, d, J=15.5Hz), 3.84 (1H, d, J=15.5Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=2.3, 12.2Hz), 4.27 (1H, dd, J=5.5, 12.2Hz), 5.05-5.25 (4H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 8 4

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノール

3, 5 - ジメチルフェノール (12 g) に 85℃ で水酸化リチウム一水和物 (4.2 g) 及び 4 - メトキシベンジルクロリド (14 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製し、2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノール (5.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 8 5

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェニル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシド

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノール (4.0 g)、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - O - トリクロロアセトイミドイル - α - D - グルコピラノース (8.9 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に 0℃ で三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (2.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にエタノールを加え、結晶をろ取した。得られた結晶を減圧下乾燥し、2 -

(4-メトキシベンジル) - 3, 5-ジメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (7.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.65 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.30
 5 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 3.80-3.95 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=2.5, 12.2\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=5.8, 12.2\text{Hz}$), 5.00-5.20 (2H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 6.70-6.80 (4H, m), 6.85-7.00 (2H, m)

10 参考例 8 6

3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド

4-(4-エチルベンジル) - 3-ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに 3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) 安息香酸メチルを用いて参考例 7 8 と同様の方法で標記化合物を合成した。精製はシリカゲルカラムクロマト
 15 グラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=8/1) にて行った。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.74 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

20 参考例 8 7

3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンゾニトリル

3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンズアミド (0.047 g) 及びトリエチルアミン (0.30 mL) の塩化メチレン (1.8 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.34 mL) を加え、室温で一
 25 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=9/1) で精製し、3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル) ベンゾニトリル (0.014

g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

3.80 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

5

参考例 8 8

5-シアノ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに3-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)ベンゾニトリルを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.93 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.25-5.45 (2H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.35 (2H, m)

15

参考例 8 9

2-ヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシジフェニルメタノール

4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]プロモベンゼンの代わりに4-ブロモアニソールを用いて、参考例 5 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.66 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.95 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.5\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 8.10 (1H, s)

25

参考例 9 0

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノール

2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ジフェニルメタノールの代わりに2-ヒドロキシ-4,4'-ジメトキシジフェニルメタノールを用いて、参考例60と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.67 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.46 (1H, dd, $J=2.5, 8.3\text{Hz}$), 6.75-6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05-7.20 (2H, m)

10

参考例91

5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェノールの代わりに5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェノールを用いて、参考例61と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.88 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.70-3.95 (9H, m), 4.19 (1H, dd, $J=2.5, 12.2\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=5.9, 12.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.10-5.40 (3H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00-7.10 (2H, m)

20

参考例92

3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)ベンジルアルコール

4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.3 g) の N, N -ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.79 g) 及びベンジルブロミド (0.62 mL) を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄

25

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル（10 mL）に溶解し、水素化リチウムアルミニウム（0.57 g）のジエチルエーテル（50 mL）懸濁液に0℃で加え、1.5時間加熱還流した。反応混合物を0℃に冷却し、水（0.60 mL）、15%水酸化ナトリウム水溶液（0.60 mL）及び水（1.8 mL）を順次加え、5分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、3-ベンジルオキシ-4-（4-エチルベンジル）ベンジルアルコール（1.3 g）を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 1.57 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.98 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.05-7.15 (5H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

15 参考例 93

〔3-ベンジルオキシ-4-（4-エチルベンジル）フェニル〕アセトニトリル

3-ベンジルオキシ-4-（4-エチルベンジル）ベンジルアルコール（0.87 g）の塩化メチレン（20 mL）溶液に、0℃でトリエチルアミン（0.44 mL）及びメタンスルホニルクロリド（0.22 mL）を加え、2時間攪拌した。反応混合物に0.5 mol/L塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジメチルスルホキシド（10 mL）に溶解し、シアン化カリウム（0.68 g）及び触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80℃で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製し、〔3-ベンジルオ

キシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]アセトニトリル(0.41g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.70 (2H, s), 3.97 (2H, s),
5 5.07 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 9 4

2-[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]アセトアミド

- 10 [3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]アセトニトリル(0.41g)のエタノール(5mL)及び水(10mL)混合物に、水酸化カリウム(0.68g)を加え4時間加熱還流した。反応混合物に2mol/L塩酸水溶液を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[3-ベン
- 15 ジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]酢酸(0.41g)を得た。得られた[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]酢酸(0.41g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液にピリジン(0.19mL)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート(0.50g)及び炭酸水素アンモニウム(0.18g)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に
- 20 1mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、2-[3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル]アセトアミド(0.38g)を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.53 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, brs), 6.98 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.00-7.10 (5H, m), 7.25-7.45 (6H, m)

参考例 9 5

2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル〕アセトアミド
 2-〔3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)フェニル〕アセト
 5 アミド (0.38 g) のメタノール (5 mL) 溶液に 10%パラジウムカーボ
 ン粉末 (0.075 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。不
 溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1~20/1)
 で精製し、2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシフェニル〕ア
 10 セトアミド (0.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.53 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.22 (2H, s), 3.77 (2H, s),
 6.59 (1H, dd, $J=1.5, 7.7\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, brs), 6.90
 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.00-7.15 (4H, m), 7.37 (1H, brs), 9.27 (1H, s)

15

参考例 9 6

5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4,
 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジ
 20 ル〕フェノールの代わりに2-〔4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ
 シフェニル〕アセトアミドを用いて、参考例 6 1 と同様の方法で標記化合物を
 合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H,
 25 s), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.53 (2H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.15-4.30 (2H,
 m), 5.13 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (3H, m), 5.48 (1H,
 brs), 6.91 (1H, dd, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.00-7.15 (5H,
 m)

参考例 9 7

2-ヒドロキシ-4'-メトキシ-4-(メトキシメチル)ジフェニルメタノール

- 5 4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ブロモベンゼンの代わりに4-ブロモアニソール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-ヒドロキシ-4-メトキシメチルベンズアルデヒドを用いて参考例 5 9 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 10 2.71 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.98 (1H, s)

参考例 9 8

- 15 2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノール

2-ヒドロキシ-4'-メトキシ-4-(メトキシメチル)ジフェニルメタノール (0.17 g) のエタノール (11 mL) 溶液に 10%パラジウムカーボン粉末 (0.051 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 2/1) で精製し、2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノール (0.082 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 20 3.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.77 (1H, s),
25 6.75-6.90 (4H, m), 7.00-7.20 (3H, m)

参考例 9 9

2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェニル 2, 3, 4,

6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェノールの代わりに2-(4-メトキシベンジル)-5-メトキシメチルフェノールを用いて、参考例61と同様の方法で標記化合物を合成した。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 5.10-5.25 (2H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90-7.10 (5H, m)

10

参考例100

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシド (0.13 g) のメタノール (8 mL) 溶液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.50 mL) を加えて室温にて 25 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=7/1) で精製し、5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル β-D-グルコピラノシド (0.053 g) を得た。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.81 (2H, t, J=6.9Hz), 3.24 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=15.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.0, 12.0Hz), 4.00 (1H, d, J=15.0Hz), 4.57 (2H, s), 4.85-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 6.79 (1H, d, J=2.5Hz), 6.93 (1H, d, J=8.3Hz), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例101

5-〔2-(ベンジルオキシ)エチルオキシ〕-2-(4-エチルベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシフェニル β -D-グルコピラノシド (0.039 g) 及び炭酸セシウム (0.098 g) のジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に、(2-ブロモエチル) ベンジルエーテル (0.025 mL) を加え、50℃にて3.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒：塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、5-〔2-(ベンジルオキシ)エチルオキシ〕-2-(4-エチルベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド (0.022 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.4, 12.1\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=2.0, 12.1\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.05-4.15 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (5H, m)

参考例 102

2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕-5-メトキシフェニル β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-〔4-〔2-(メトキシメチルオキシ)エチル〕ベンジル〕フェニル β -D-グルコピラノシド (0.053 g) のメタノール (2.3 mL) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.032 g) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン (0.5 mL) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒：塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製し、2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕-5-メトキシフェニル β -D-

ーグルコピラノシド (0.023 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

2.76 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.75 (3H, s),
 3.87 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.89 (1H, dd, $J=1.9, 12.2\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$),
 5 4.85-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.5, 8.3\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.94
 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05-7.20 (4H, m)

参考例 103

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシ
 10 ド

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テト
 ラー-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.19 g) のメタノール (3.
 5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液: 0.064 mL)
 15 を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を
 加えた。析出した結晶をろ取し、水洗後乾燥して5-アミノ-2-(4-エチ
 ルベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H,
 dd, $J=5.4, 12.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.1, 12.0\text{Hz}$),
 20 3.92 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.80-4.95 (1H, m), 6.33 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$),
 6.59 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 104

2-[4-(3-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-3, 5-ジメチルフェニ
 25 ル β -D-グルコピラノシド

2-[4-(3-ベンゾイルオキシプロピル)ベンジル]-3, 5-ジメチ
 ルフェノール (0.72 g) 及び 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-
 β -D-グルコピラノース (2.3 g) のトルエン (7 mL) 及び塩化メチレ

- ン（3 mL）溶液に、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体（0.73 mL）を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール（6 mL）及びテトラヒドロフラン（4 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.19 mL）を加え、30℃で7.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（10 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液、0.075 mL）を加え、30℃で14時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝8／1）にて精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、2－〔4－（3－ヒドロキシプロピル）ベンジル〕－3，5－ジメチルフェニル β-D-グルコピラノシド（0.58 g）を得た。
- ¹H-NMR（CD₃OD）δ ppm：
- 1.70-1.85（2H, m），2.13（3H, s），2.27（3H, s），2.55-2.65（2H, m），3.30-3.45（4H, m），3.45-3.60（2H, m），3.68（1H, dd, J=5.3, 11.9Hz），3.87（1H, dd, J=2.3, 11.9Hz），3.95（1H, d, J=15.5Hz），4.15（1H, d, J=15.5Hz），4.80-4.90（1H, m），6.65-6.70（1H, m），6.85-6.95（1H, m），6.95-7.10（4H, m）

参考例 105

- 2－〔4－（2－ヒドロキシエチル）ベンジル〕－3，5－ジメチルフェニル β-D-グルコピラノシド
- 25 2－〔4－（3－ベンゾイルオキシプロピル）ベンジル〕－3，5－ジメチルフェノールの代わりに2－〔4－（2－ベンゾイルオキシエチル）ベンジル〕－3，5－ジメチルフェノールを用いて、参考例104と同様の方法で標記化合物を合成した。

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30-3.45 (4H, m),
 3.60-3.75 (3H, m), 3.86 (1H, dd, $J=2.3, 11.9\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$),
 4.16 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.80-4.90 (1H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.85-6.95
 5 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m)

参考例 106

2-(4-エチルベンジル)-5-メチルアミノフェニル β -D-グルコピ
 ラノシド

10 5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テト
 ラーO-アセチル- β -D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベ
 ンジル)-5-メチルアミノフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチ
 ル- β -D-グルコピラノシドを用いて、参考例103と同様の方法で標記化
 合物を合成した。

15 ^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm :

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.30-3.55 (4H,
 m), 3.68 (1H, dd, $J=5.7, 12.1\text{Hz}$), 3.75-4.00 (3H, m), 4.80-4.90 (1H, m),
 6.25 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
 7.00-7.15 (4H, m)

20

参考例 107

5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル β -D-グルコピ
 ラノシド

25 5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6
 -テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.13 g) のメタノ
 ール (3 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.
 043 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物を (ベンゼンス
 ルホニルプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノ

ール)で精製した。得られた化合物にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥する事により5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル β -D-グルコピラノシド (0.079 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 5 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.60 (4H, m), 3.70 (1H, dd, $J=7.2, 12.1\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=2.2, 12.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.05-7.20 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)

10 参考例 108

2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジル)-5-(メトキシメチルオキシ)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシドを用いて、参考例100と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 15 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.35-3.55 (7H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.0, 12.2\text{Hz}$), 3.80-3.95 (2H, m), 3.98 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 4.80-4.95 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00-7.20 (4H, m)

参考例 109

- 25 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシフェニル β -D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2-{4-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]ベンジル}フェニル β -D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジ

ル) - 5 - (メトキシメチルオキシ) フェニル β -D-グルコピラノシドを用いて、参考例 102 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.35-3.55 (4H, m), 3.65-
5 3.75 (1H, m), 3.83 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 3.85-3.95 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.80-4.90 (1H, m), 6.37 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 110

10 2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ) フェニル β -D-グルコピラノシド

5 - [2 - (ベンジルオキシ) エチルオキシ] - 2 - (4 - エチルベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド (0.022 g) のエタノール (1 mL) 溶液に 10% パラジウムカーボン粉末 (0.0082 g) を加え、水素雰囲気
15 下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 6/1) で精製し、2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチルオキシ) フェニル β -D-グルコピラノシド (0.013 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=5.5, 12.1\text{Hz}$), 3.80-3.95 (4H, m), 3.95-4.05 (3H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00-7.15 (4H, m)

25

参考例 111

2 - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェニル β -D-グルコピラノシド

2- (4-メトキシベンジル) - 3, 5-ジメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド (7.4 g) のエタノール (150 mL) 懸濁液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (65 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、2- (4-メトキシベンジル) - 3, 5-ジメチルフェニル β-D-グルコピラノシド (5.2 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

参考例 112

5-シアノ-2- (4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

5-メトキシ-2- {4- [2- (メトキシメチルオキシ) エチル] ベンジル} フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに5-シアノ-2- (4-メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例 100 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

3.30-3.45 (1H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.9, 12.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=2.2, 12.2Hz), 3.98 (1H, d, J=15.1Hz), 4.07 (1H, d, J=15.1Hz), 4.99 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=1.4, 7.7Hz), 7.49 (1H, d, J=1.4Hz)

参考例 113

5-メトキシ-2- (4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラ

ノシド

5-アミノ-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例103と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, J=5.8, 12.0Hz), 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80-4.00 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.20 (2H, m)

参考例114

5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

15 5-カルバモイル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに5-カルバモイルメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例107と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.30-3.55 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.7, 12.2Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.2, 12.2Hz), 3.92 (1H, d, J=14.6Hz), 4.03 (1H, d, J=14.6Hz), 4.93 (1H, d, J=7.6Hz), 6.87 (1H, dd, J=1.4, 7.6Hz), 7.00 (1H, d, J=7.6Hz), 7.00-7.20 (5H, m)

25

参考例115

5-[3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ]-2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

2- (4-エチルベンジル) - 5-ヒドロキシフェニル β -D-グルコピラノシド (0.051 g) 及び炭酸セシウム (0.13 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に、4-ブロモ酪酸エチル (0.028 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=9/1) で精製し、5- [3- (エトキシカルボニル) プロピルオキシ] - 2- (4-エチルベンジル) フェニル β -D-グルコピラノシド (0.028 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.95-2.10 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, dd, $J=5.7, 12.1\text{Hz}$), 3.80-4.05 (5H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00-7.15 (4H, m)

参考例 116

2- (4-メトキシベンジル) - 5-メトキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド

20 2- (4-メトキシベンジル) - 5-メトキシメチルフェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド (0.14 g) のメタノール (3 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.047 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を (ベンゼンスルホンプロピル) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール) で精製し、2- (4-メトキシベンジル) - 5-メトキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド (0.084 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.35 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.5, 12.1\text{Hz}$), 3.74 (3H,

s), 3.80-3.95 (2H, m), 4.01 (1H, d, J=15.0Hz), 4.35-4.45 (2H, m), 4.92 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J=1.4, 7.7Hz), 7.02 (1H, d, J=7.7Hz), 7.10-7.20 (3H, m)

5 実施例 1

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

- 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル β-D-グルコピラノシド (0.075 g) の 2, 4, 6-トリメチルピリジン (2 mL) 溶液に、室温にてクロロギ酸エチル (0.037 mL、2 モル当量) を加えた。室温にて 17 時間攪拌後、反応混合物に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸水溶液及び水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄相クロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製した後、再結晶して (再結晶溶媒: アセトン/ヘキサン=1/1) 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド (0.020 g) を得た。

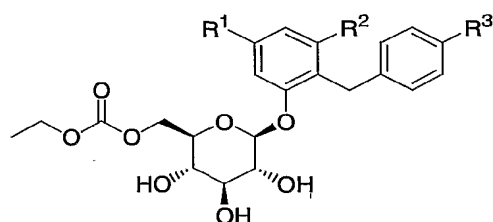
¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

- 1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 1.20-1.30 (3H, m), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=15.0Hz), 4.02 (1H, d, J=15.0Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J=6.6, 11.7Hz), 4.47 (1H, dd, J=2.3, 11.7Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=7.4Hz), 6.90-7.15 (7H, m)

25 実施例 2 ~ 27

実施例 1 と同様の方法に従い、対応する原料化合物より表 1 の化合物を合成した。

104



[表 1]

実施例	R ¹	R ²	R ³
2	ヒドロキシメチル基	水素原子	プロポキシ基
3	水素原子	水素原子	3-ヒドロキシプロピル基
4	メチル基	メチル基	メトキシ基
5	ヒドロキシメチル基	水素原子	2-ヒドロキシエチル基
6	メトキシ基	水素原子	メトキシ基
7	メトキシメチル基	水素原子	メトキシ基
8	メチル基	メチル基	3-ヒドロキシプロピル基
9	メチル基	メチル基	2-ヒドロキシエチル基
10	アミノ基	水素原子	エチル基
11	N-メチルアミノ基	水素原子	エチル基
12	カルバモイル基	水素原子	エチル基
13	カルバモイルメチル基	水素原子	エチル基
14	シアノ基	水素原子	メトキシ基
15	メトキシメチルオキシ基	水素原子	エチル基
16	水酸基	水素原子	エチル基
17	2-ヒドロキシエチル オキシ基	水素原子	エチル基
18	3-(エトキシカルボニ ル) プロピルオキシ基	水素原子	エチル基
19	メトキシ基	水素原子	2-ヒドロキシエチル基
20	水素原子	水素原子	ベンジルオキシ基
21	水素原子	水素原子	カルボキシ基
22	水素原子	水素原子	アリルオキシ基
23	水素原子	水素原子	N, N-ジメチルアミノ基
24	水素原子	水素原子	メトキシカルボニル基
25	水素原子	水素原子	シアノメチル基
26	水素原子	水素原子	カルバモイル基
27	水素原子	水素原子	(E)-3-ヒドロキシ- 1-プロペニル基

実施例 28

2-(4-エチルベンジル)-5-ピバロイルオキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド

- 5 クロロギ酸エチルの代わりにピバリン酸クロリド (1.5モル当量) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 1.15-1.25 (12H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.35-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$),
 10 4.92 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=1.1, 7.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$)

実施例 29

- 15 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ブチリル- β -D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにブチリルクロリド (2.5モル当量) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

- 20 0.90 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.50-1.65 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=6.4, 11.8\text{Hz}$), 4.35-4.50 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.90-7.15 (7H, m)

25 実施例 30

5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 6-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにアセチルクロリド (2.5モル当量) を用いて、

実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$),
3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.03 (1H,
5 d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=6.4, 11.9\text{Hz}$), 4.42 (1H, dd, $J=2.0, 11.9\text{Hz}$),
4.89 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.00-5.10 (2H, m), 6.90-7.15 (7H, m)

実施例 3 1

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - (エトキシカルボニルオキシメチル) フェ
10 ニル β -D-グルコピラノシド

実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$),
3.35-3.55 (4H, m), 3.71 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$), 3.89 (1H, dd, $J=1.9,$
15 12.0Hz), 3.95 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, q,
 $J=7.1\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.00-5.15 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=1.4,$
7.7Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
7.19 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)

20 実施例 3 2

2 - (4 - エチルベンジル) - 5 - ヒドロキシメチルフェニル 6 - O - ヘキ
サノイル - β -D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにヘキサノイルクロリド (2.5 モル当量) を用
いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

0.86 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20-1.35 (4H, m), 1.50-
1.65 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m),
3.55-3.65 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.21

(1H, dd, J=6.3, 11.9Hz), 4.35-4.50 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.91 (1H, d, J=7.2Hz), 6.85-7.20 (7H, m)

実施例 3 3

5 2- (4-エチルベンジル) - 5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにピバリン酸クロリド (1.5モル当量) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

10 1.14 (9H, s), 1.19 (3H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=14.8Hz), 4.01 (1H, d, J=14.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=6.3, 11.8Hz), 4.42 (1H, dd, J=2.2, 11.8Hz), 4.54 (2H, s), 4.90-5.00 (1H, m), 6.90-7.15 (7H, m)

15 実施例 3 4

2- (4-エチルベンジル) - 5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソブチルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソブチル (2.0モル当量) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.17 (3H, t, J=7.6Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.56 (2H, q, J=7.6Hz), 3.40-3.60 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=15.0Hz), 4.02 (1H, d, J=15.0Hz), 4.29 (1H, dd, J=5.9, 11.7Hz), 4.49 (1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 4.56 (2H, s), 4.80-5.00 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m)

実施例 3 5

2- (4-エチルベンジル) - 5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソ

プロピルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりにクロロギ酸イソプロピル（2.0モル当量）を用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

5 1.19 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22 (3H, d, J=6.1Hz), 1.24 (3H, d, J=6.1Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=15.0Hz), 4.02 (1H, d, J=15.0Hz), 4.25 (1H, dd, J=6.3, 11.7Hz), 4.46 (1H, dd, J=2.3, 11.7Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m)

10

実施例36

2-[4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル β-D-グルコピラノシドの代わりに2-[4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル]フェニル β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

15 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 2.84 (2H, t, J=7.0Hz), 3.35-3.40 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0Hz), 3.97 (1H, d, J=15.3Hz), 4.06 (1H, d, J=15.3Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 4.28 (1H, dd, J=6.1, 11.7Hz), 4.44 (1H, dd, J=2.1, 11.7Hz), 4.48 (2H, s), 4.89 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m), 7.20-7.35 (5H, m)

25

実施例37

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-*O*-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド (0.18 g) の酢酸エチル (4 mL) 及びエタノール (1 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン粉末 (0.072 g) を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1) で精製し、2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-*O*-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド (0.11 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

10 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 2.76 (2H, t, J=7.1Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (2H, t, J=7.1Hz), 3.96 (1H, d, J=15.1Hz), 4.05 (1H, d, J=15.1Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 4.29 (1H, dd, J=6.5, 11.7Hz), 4.44 (1H, dd, J=2.2, 11.7Hz), 4.88 (1H, d, J=7.5Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m)

15

実施例 38

2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-*O*-アセチル-β-D-グルコピラノシド

20 クロロギ酸エチルの代わりにアセチルクロリドを用いて、実施例 36 と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.01 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.66 (2H, t, J=6.9Hz), 3.97 (1H, d, J=14.9Hz), 4.06 (1H, d, J=14.9Hz), 4.23 (1H, dd, J=6.4, 11.9Hz), 4.38 (1H, dd, J=2.2, 11.9Hz), 4.48 (2H, s), 4.89 (1H, d, J=7.4Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.05-7.20 (6H, m), 7.20-7.35 (5H, m)

25

実施例 39

2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例37と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

2.02 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.1Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (2H, t, J=7.1Hz), 3.96 (1H, d, J=15.0Hz), 4.05 (1H, d, J=15.0Hz), 4.23 (1H, dd, J=6.4, 11.8Hz), 4.38 (1H, dd, J=2.2, 11.8Hz), 4.88 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.00-7.20 (7H, m)

実施例40

2-〔4-(2-アセトキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-〔4-(2-ベンジルオキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル〕フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、実施例38と同様の方法で標記化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=15.1Hz), 4.06 (1H, d, J=15.1Hz), 4.15-4.30 (3H, m), 4.38 (1H, dd, J=2.2, 12.2Hz), 4.89 (1H, d, J=7.6Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (7H, m)

試験例1

ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIPT Preamplification system (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES) を用いて、ヒト腎臓由来の total RNA (Origene) をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記

5 ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitrogen) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌HB

10 101株に導入した後、形質転換株をカナマイシン50 μ g/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株の1つからプラスミドDNAを抽出精製し、配列番号3及び4で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714Fおよび0715Rをプライマーとして用い、PCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片を制限酵素XhoI及

15 びHindIIIで消化した後、Wizard Purification System (Promega) により精製した。この精製したDNA断片を融合化蛋白質発現用ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-B (Invitrogen) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌HB101株に導入した後、形質転換株をアンピシリン50 μ g/mLを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミドDNAを抽出精製し、ベクターpcDNA3.1(-)Myc/His-Bのマルチクローニング部位に挿入されたDNA断片の塩基配列を調べた。Wellsらにより報告されたヒトSGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは1塩基の置換(433番

20 目のイソロイシンをコードするATCがGTCに置換)を有していた。この結果433番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号5で示されるペプチドを融合化したヒトSGLT2を発現するプラスミドベクターをKL29とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

5 配列番号4 AACCAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞
10 (RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔
法はジーンパルサーII (Bio-Rad Laboratories)を用
い、OPTI-MEM I培地 (Gibco-BRL:LIFE TECHNO
LOGIES) 500 μ Lに対しCOS-7細胞 2×10^6 個とKL29 2
0 μ gを含む0.4 cmキューベット内で0.290 kV、975 μ Fの条件下
15 行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対
し1 mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を96
ウェルプレートの1ウェルあたり125 μ Lずつ分注した。37°C、5% CO₂
の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清 (三光純薬 (株))、100 un
its/mL ペニシリンGナトリウム (Gibco-BRL:LIFE TE
20 CHNOLOGIES)、100 μ g/mL 硫酸ストレプトマイシン (Gibc
o-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を含むDMEM培地 (G
ibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)を1ウェルあたり
125 μ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチルー α -D-グルコピラノシド取
り込み阻害活性の測定に供した。

25

3) メチルー α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液 (140 m
M塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化

- マグネシウム、5 mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10 mM 2-〔4-
- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕 エタンスルホン酸、5 mM
トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) で希釈し、
5 地を除去し、1 ウェルあたり前処置用緩衝液 (140 mM塩化コリン、2 mM
塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2-
-〔4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕 エタンスルホン酸、
5 mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を
200 μ L 加え、37 $^{\circ}$ C で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度
10 同一緩衝液を200 μ L 加え、37 $^{\circ}$ C で10分間静置した。作製した検体52
5 μ L に7 μ L のメチル- α -D- (U-14C) グルコピラノシド (Ame
r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h) を加え混合し、測定用緩
衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また
試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナ
15 トリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を
同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1 ウェルあたり7
5 μ L ずつ加え37 $^{\circ}$ C で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝
液 (140 mM塩化コリン、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1
mM塩化マグネシウム、10 mMメチル- α -D-グルコピラノシド、10 m
20 M 2-〔4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル〕 エタンスルホン
酸、5 mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4)
を1 ウェルあたり200 μ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに
2 回行い、0.2 mol/L 水酸化ナトリウムを1 ウェルあたり75 μ L ずつ
加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート (P a c k a r d) に移し、
25 150 μ L のマイクロシンチ40 (P a c k a r d) を加えマイクロプレート
シンチレーションカウンター トップカウント (P a c k a r d) にて放射活
性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を10
0 %とし、取り込み量の50 %阻害する濃度 (I C₅₀ 値) を濃度-阻害曲線か

ら最小二乗法により算出した。その結果は以下の表 2 の通りである。

[表 2]

試験化合物	I C ₅₀ 値 (nM)
参考例 1 3	8. 1
参考例 1 4	1 4 0
参考例 1 5	2 7
参考例 1 6	2 1 0
参考例 1 7	7 5
参考例 4 9	1 2 0
参考例 1 0 3	1 0
参考例 1 0 4	3 0
参考例 1 0 5	5 9
参考例 1 1 1	2 9 0

試験例 2

5 試験例 2

経口吸収性確認試験

1) 尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本クレア、雄性5週齢、135～180g）を用いた。試験化合物60mgに対し、エタノール1.8mL、
 10 ポリエチレングリコール400 7.2mLおよび生理食塩水9mLの割合で
 加え溶解し、3.3mg/mL溶液を調製した。ラットの体重を測定し、試験
 化合物溶液を3mL/kgの用量（10mg/kg）で無麻酔下尾静脈内投与
 した。尾静脈内投与は26G注射針および1mLシリンジを用いて行った。採
 血時間は尾静脈内投与後2、5、10、20、30、60、120分とした。
 15 血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

2) 経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本クレア、雄性5週齢、135～180g）を用いた。試験化合物を活性本体として1mg/mLになるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁または溶解させた。ラットの体重を測定し、上記試験化合物液を10mL/kgの用量（活性本体として10mg/kg）で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5mLシリンジを用いて行った。採血時間は経口投与後15、30、60、120、240分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

10

3) 薬物濃度の測定

上記1) および2) により得られた血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質を適量添加した後、メタノール1mLを加え、除タンパクを行った。遠心分離後、メタノール層を窒素気流下で蒸発乾固した。下記の移動相（1）又は（2）300μLで希釈し、その30μLをHPLCに注入した。血中薬物濃度はHPLC法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿0.1mLに常法に従い適当な内部標準物質と種々の濃度の活性本体に相当する化合物を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作成した。

20 カラム：Inertsil ODS-2（4.6×250mm）

移動相（1）：アセトニトリル／10mMリン酸緩衝液（pH3.0）＝26：74（v/v）

移動相（2）：アセトニトリル／10mMリン酸緩衝液（pH3.0）＝22：78（v/v）

25 カラム温度：50℃

流量：1.0mL/分

測定波長：UV232nm

バイオアベイラビリティー（％）は、上記HPLCにより得られた各時間の血中薬物濃度より、Pharsight Corporation社製Win Nonlin Standardを用いて、試験化合物の尾静脈内投与および経口投与による血漿中濃度－時間曲線下面積を求め、下記式に基づき算出した。

5 その結果は以下の表3の通りである。

バイオアベイラビリティー（％）＝（経口投与での血中薬物濃度－時間曲線下面積／尾静脈内投与での血中薬物濃度－時間曲線下面積）×100

10 [表3]

試験化合物	移動相	バイオアベイラビリティー（％）
実施例 1	(1)	43
実施例 28	(1)	54
実施例 29	(1)	80
実施例 30	(1)	65
実施例 32	(1)	49
参考例 33	(1)	44
実施例 34	(1)	73
実施例 40	(2)	65
参考例 13	(1)	0
参考例 16	(2)	9

試験例 3

尿糖排泄促進作用確認試験

15 実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本エスエルシー、雄性7～8週齢、205～272g）を用いた。試験化合物を2mg/mLになるように0.5％カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させた。この条

件で均一に懸濁できない場合は試験化合物を 100 mg/mL になるようにエ
 タノールで溶解し、49倍量の 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウ
 ム水溶液に加え 2 mg/mL の懸濁液とした。この懸濁液の一部を 0.5% カ
 ルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液にて希釈し、 0.6 、 0.2 mg
 5 $/\text{mL}$ の各濃度の懸濁液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物懸濁
 液を 5 mL/kg の用量 (1 、 3 、 10 mg/kg) で経口投与した。対照群
 用に 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを 5 mL/kg
 g の用量で経口投与した。経口投与直後に、 500 g/L スクロース水溶液を
 5 mL/kg の用量 (2.5 g/kg) で経口投与した。経口投与はラット用
 10 ゾンデおよび 2.5 mL シリンジを用いて行った。1群あたりの頭数は3頭と
 した。スクロース投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間はス
 クロース投与後24時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿中に含まれる
 グルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査キット：グルコースB
 テストワコー（和光純薬）にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体
 15 重から24時間での体重 200 g あたりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以
 下の表4の通りである。

[表4]

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 ($\text{mg}/24 \text{ 時間}/200 \text{ g 体重}$)
実施例 1	1	7.0
	3	82.1
	10	195.8
実施例 40	1	0.0
	3	4.1
	10	55.9

試験例 4

20 急性毒性試験

試験化合物に 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を加え、100mg/mLの懸濁液とした。実験動物としては一晩絶食した雄性5週齢SD系ラット（日本クレア、124～128g、1群5例）を用いた。上記懸濁液を10mL/kg（1000mg/kg）の用量で上記実験動物に経口投与し、24時間観察した。その結果は以下の表5の通りである。

[表5]

試験化合物	死亡例
実施例 1	0 / 5

産業上の利用可能性

本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、経口吸収性が改善されており、経口吸収後体内において活性本体である前記一般式（I I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて強力なヒトSGLT2活性阻害作用を発現し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発揮する。本発明により経口投与製剤としても好適な、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療薬を提供することができる。

「配列表フリーテキスト」

配列番号 1：合成DNAプライマー

20 配列番号 2：合成DNAプライマー

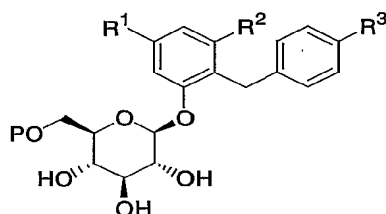
配列番号 3：合成DNAプライマー

配列番号 4：合成DNAプライマー

配列番号 5：ヒトSGLT2のカルボキシル末端アラニン残基に融合したペプチド

請求の範囲

1. 一般式



- 5 〔式中のPは水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 R^1 は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P^1-O-A^1 （式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^3 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 P^2-O-A^2 （式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表され
- 10
- 15
- 20

る基であり、但し、 P 、 P^1 および P^2 のうち少なくとも一つにプロドラッグを構成する基を有しており、かつ R^3 が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^1 と R^2 は同時に水素原子ではない] で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

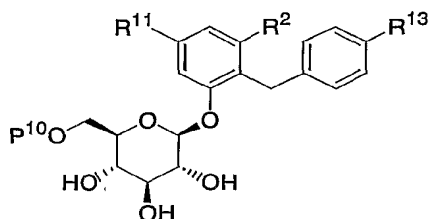
2. R^1 が一般式 P^1-O-A^1- (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である) で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が低級アルキル基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. R^1 が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が一般式 P^2-O-A^2- (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基である、請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. R^1 が一般式 P^1-O-CH_2- (式中の P^1 は水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がエチル基である、請求項 2 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5. R^1 が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が一般式 $P^2-O-CH_2CH_2-$ (式中の P^2 は水素原子またはプロドラッグを構成する基である) で表される基である、請求項 3 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6. 一般式



- 〔式中の P^{10} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{11} は水素原子、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{11}-O-A^1-$ （式中の P^{11} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である）で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^{13} は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ（低級アルキル）アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{12}-O-A^2-$ （式中の P^{12} は水素原子、低級アシル基、低級アル

コキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 P^{10} 、 P^{11} および P^{12}

5 のうち少なくとも一つに低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ R^{13} が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の

10 場合、 R^{11} と R^2 は同時に水素原子ではない) で表される請求項 1 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7. R^{11} が一般式 $P^{11}-O-A^1-$ (式中の P^{11} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級

15 アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である) で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{13} が低級アルキル基である、請求項 6 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

20

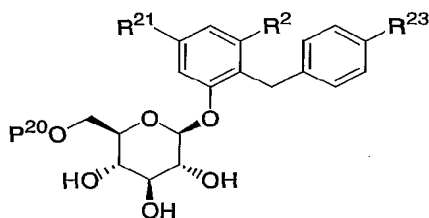
8. R^{11} が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{13} が一般式 $P^{12}-O-A^2-$ (式中の P^{12} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基であり、 A^2 は低級アルキレン基、

25 低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である) で表される基である、請求項 6 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9. R^{11} が一般式 $P^{11}-O-CH_2-$ (式中の P^{11} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{13} がエチル基である、請求項 7 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10. R^{11} が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{13} が一般式 $P^{12}-O-CH_2CH_2-$ (式中の P^{12} は水素原子、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される基である、請求項 8 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

11. 一般式



[式中の P^{20} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 R^{21} は水素原子、アミノ基、モノ又はジ (低級アルキル) アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{21}-O-A^1-$ (式中の P^{21} は水素原子、低級アシル基または

- 低級アルコキシカルボニル基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である)で表される基であり、 R^2 は水素原子または低級アルキル基であり、 R^{23} は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルアルキルオキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ基、モノ又はジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシ基または一般式 $P^{22}-O-A^2-$ (式中の P^{22} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 P^{20} 、 P^{21} および P^{22} のうち少なくとも一つに低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ R^{23} が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^{21} と R^2 は同時に水素原子ではない] で表される請求項6記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 1 2. R^{21} が一般式 $P^{21}-O-A^1-$ (式中の P^{21} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 A^1 は単結合、低級アルキレン基または低級アルキレンオキシ基である)で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{23} が低級アルキル基である、請求項11記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 1 3. R^{21} が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{23} が一般式 $P^{22}-O-A^2-$ (式中の P^{22} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である)で表される基であり、但し、 P^{20} 、 P^{21} および P^{22} のうち少なくとも一つに低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基を有しており、かつ R^{23} が低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基の場合、 R^{21} と R^2 は同時に水素原子ではない] で表される請求項6記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

ル基であり、 A^2 は低級アルキレン基、低級アルキレンオキシ基、低級アルキレンチオ基または低級アルケニレン基である）で表される基である、請求項11記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5

14. R^{21} が一般式 $P^{21}-O-CH_2-$ （式中の P^{21} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である）で表される基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{23} がエチル基である、請求項12記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

10

15. R^{21} が水素原子であり、 R^2 が水素原子であり、 R^{23} が一般式 $P^{22}-O-CH_2CH_2-$ （式中の P^{22} は水素原子、低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である）で表される基である、請求項13記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15

16. 2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-エトキシカルボニル- β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ピバロイルオキシメチルフェニル β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ブチリル- β -D-グルコピラノシド、5-アセトキシメチル-2-(4-エチルベンジル)フェニル 6-O-アセチル- β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-(エトキシカルボニルオキシメチル)フェニル β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ヘキサノイル- β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-ピバロイル- β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-イソブチルオキシカルボニル- β -D-グルコピラノシド、2-(4-エチルベンジル)-5-ヒドロキシメチルフェニル 6-O-

20

25

イソプロピルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドおよび2-[4-(2-アセトキシエチル)ベンジル]フェニル 6-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドからなる群より選択される、請求項1記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

17. 請求項1～16記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

18. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項17記載の医薬組成物。

19. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項17又は18記載の医薬組成物。

20. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群より選択される疾患である、請求項19記載の医薬組成物。

21. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項20記載の医薬組成物。

22. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項20記載の医薬組成物。

23. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項20記載の医薬組成物。

24. 経口投与形態である請求項17～23記載の医薬組成物。

5

25. 請求項1～16記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

10 26. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～16記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

27. (A) 請求項1～16記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小

15

20

25

- 板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

28. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療のための、請求項27記載の
20 医薬。

29. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻
25 害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲ

ン合成酵素キナーゼー 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチドー 1、グルカゴン様ペ
プチドー 1 類縁体、グルカゴン様ペプチドー 1 アゴニスト、アミリン、アミリ
ン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少
なくとも 1 種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病である、請求項
5 28 記載の医薬。

30. (B) 成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイ
ド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニ
スト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻
10 害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファタ
ーゼー 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー 6 -ホス
ファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デ
ヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲ
ン合成酵素キナーゼー 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチドー 1、グルカゴン様ペ
15 プチドー 1 類縁体、グルカゴン様ペプチドー 1 アゴニスト、アミリン、アミリ
ン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種
の薬剤である、請求項 29 記載の医薬。

31. (B) 成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイ
20 ド薬、インスリン分泌促進薬およびインスリン製剤からなる群より選択される
薬剤である、請求項 30 記載の医薬。

32. (B) 成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイ
ド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニ
25 スト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻
害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファタ
ーゼー 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー 6 -ホス
ファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デ

ヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5- α -ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に起因する疾患が糖尿病性合併症である、請求項28記載の医薬。

33. (B)成分が、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項32記載の医薬。

34. (B)成分が、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲ

ン合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチドー1類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤であり、高血糖症に
5 起因する疾患が肥満症である、請求項28記載の医薬。

35. (B)成分が、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤である、請求項34記載の医薬。

10

36. 食欲抑制剤がモノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体
15 アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、 L -ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺
20 伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、
25 サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬およびオレキシン受容体アンタゴニストよりなる群か

ら選択される薬剤である、請求項 35 記載の医薬。

37. (A) 請求項 1 ~ 16 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、および (B) インスリン感受性
- 5 増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホ
- 10 スファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D - カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド - 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、
- 15 γ - アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF - κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N - アセチル化 - α - リンクト - アシッド - ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 - I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン、E
- 20 GB - 761、ビモクロモル、スロデキシド、Y - 128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 - アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスフ
- 25 ァープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、ア

ンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

38. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 請求項1～16記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体またはその薬理的に許容される塩、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナ

- リン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
FUSHIMI, Nobuhiko
TATANI, Kazuya
FUJIKURA, Hideki
NISHIMURA, Toshihiro
FUJIOKA, Minoru
NAKABAYASHI, Takeshi
ISAJI, Masayuki

<120> GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL USES THEREOF

<130> PCT-A0204

<140>
<141>

<150> JP P2001-037729
<151> 2001-02-14

<160> 5

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 1
atggaggagc acacagaggc 20

-

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 2
ggcatagaag ccccagagga 20

<210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 3
aacctcgaga tggaggagca cacagaggc 29

<210> 4
<211> 29

2 / 2

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic DNA primer

<400> 4
aacaagcttg gcatagaagc cccagagga

29

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Peptide fused to the carboxyl terminal alanine
residue of human SGLT2

<400> 5
Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser
1 5 10 15

Ala Val Asp His His His His His His
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/02, 7/10, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/02, 7/10, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 01/74834, A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1-36, 38
P, X	WO, 01/68660, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), (Family: none)	1-36, 38
A	OKU A. et al., Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor of Na(+)-glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated rats, Eur. J. Pharmacol., 2000, Vol.391, No.1-2, pages 183 to 192	1-36, 38
A	OKU A. et al., Antihyperglycemic effect of T-1095 via inhibition of renal Na+-glucose cotransporters in streptozotocin-induced diabetic rats, Biol. Pharm. Bull., 2000, Vol.23, No.12, pages 1434 to 1437	1-36, 38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 March, 2002 (26.03.02)Date of mailing of the international search report
09 April, 2002 (09.04.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01178

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OKU A. et al., T-1095, an inhibitor of renal Na ⁺ -glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes, Diabetes, 1999, Vol.48, No.9, pages 1794 to 1800	1-36, 38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01178

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01178

Continuation of Box No. I of Continuation of first sheet (1)

The invention as set forth in claim 37 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/02, 7/10, 19/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04, 3/06, 9/10, 9/12, 9/02, 7/10, 19/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/74834 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)	1-36, 38
PX	WO 01/68660 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001. 09. 20 (ファミリーなし)	1-36, 38
A	OKU A. et al, Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor of Na(+)-glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated rats, Eur. J. Pharmacol., 2000, Vol. 391, No. 1-2 pages 183 to 192	1-36, 38

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 03. 02

国際調査報告の発送日

09. 04. 02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	OKU A. et al, Antihyperglycemic effect of T-1095 via inhibition of renal Na ⁺ -glucose cotransporters in streptozotocin-induced diabetic rats, Biol. Pharm. Bull., 2000, Vol.23, No.12, pages 1434 to 1437	1-36, 38
A	OKU A. et al, T-1095, an inhibitor of renal Na ⁺ -glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes, Diabetes, 1999, Vol.48, No.9, pages 1794 to 1800	1-36, 38

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項(PCT.17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 3 7 記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当し、P C T 1 7 条 (2) (a) (i) 及び P C T 規則 3 9 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。